



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

“HIPOCALCÉMIA: QUANTIFICAÇÃO DO CÁLCIO IONIZADO INICIAL EM CÃES
TRAUMATIZADOS E SEU VALOR PREDICTIVO – ESTUDO PRELIMINAR”

INÊS HENRIQUES FIGUEIREDO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Freitas Duarte
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vitor Villa de Brito
Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba
Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral dos
Santos Almeida

ORIENTADOR

Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral dos
Santos Almeida

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

2011
LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

“HIPOCALCÉMIA: QUANTIFICAÇÃO DO CÁLCIO IONIZADO INICIAL EM CÃES
TRAUMATIZADOS E SEU VALOR PREDICTIVO – ESTUDO PRELIMINAR”

INÊS HENRIQUES FIGUEIREDO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Freitas Duarte
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vitor Villa de Brito
Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba
Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral dos
Santos Almeida

ORIENTADOR

Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral dos
Santos Almeida

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

2011
LISBOA

*Gostava de dedicar esta tese aos meus pais
o que eu alcançar nasceu dos sonhos
deles...*

AGRADECIMENTOS

Uma Dissertação de Mestrado é um trabalho individual, contudo, há contributos de natureza diversa que não podem, nem devem deixar de ser realçados. Algumas pessoas marcam a nossa vida para sempre, umas porque nos vão ajudando a crescer, outras porque nos dão objectivos e outras por serem aquela voz que está sempre lá para nos guiar. Por essa razão, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao Doutor Nuno Paixão por ter aceite coordenar o meu estágio, pela ajuda e disponibilidade incondicional demonstradas durante a sua realização.

À Professora Constança que aceitou ser minha co-orientadora, por todo o seu apoio e por me ter dado os óculos de sol, muito embora fossem da Raquel.

À Dr^a. Luísa que é uma fonte de conhecimento. Ao Dr. Rui que me deu uma semana para fazer todas as asneiras. À Dr^a Lilianne que me obrigou a ter mais iniciativa. À Dr^a Sara que é a grande responsável pela lembrança que trouxe do HVC. À Dr^a Sofia que me ensinou que calma e atenção ao promenor são importantes. Ao Dr. Hugo e Dr^a Marisa pelo companheirismo. Aos restantes médicos, por partilharem conhecimentos, por responderem sempre às minhas dúvidas e a toda a restante equipa do Hospital Veterinário Central, são uma segunda família para mim. Um beijinho muito especial à D. Ida que me lavou os pijamas cirúrgicos durante o meu tempo de estágio.

À Raquel que me tratou como amiga desde o primeiro dia, que me deu apoio e me deu guarida e que esteve sempre lá.

A todos os meus companheiros de estágio, pelo companheirismo, pela amizade e por tudo. Com um beijinho muito especial para o Marcos e para o Pedro.

À Teresa, à Cláudia, à Sara, à Raquel e a todos os meus colegas de faculdade, por todos os momentos partilhados, pelo convívio e pela amizade que ficará.

A Adagói, por que estarás sempre lá, onde quer que a vida me leve, foste a melhor amiga que poderia pedir, no futuro não será diferente.

Aos meus pais por serem sempre a minha força, por me terem dado toda a liberdade para cometer os meus erros e fazer as minhas escolhas. Saber que estarão sempre lá faz me sempre sentir segura sobre o futuro.

Ao meu irmão, que me ajudou na interpretação dos dados, por ser um pessoa muito especial, que se marcou pela diferença desde o momento que nasceu.

A todos o meu sincero agradecimento: Muito Obrigado!

RESUMO

Em medicina humana, trauma é a causa de morte mais comum em jovens nos países desenvolvidos, para prevenir essa ocorrência têm se feito uso de indicadores de mortalidade. O cálcio ionizado possui um elevado potencial para poder ser usado com indicador de prognóstico.

Com o corrente estudo pretendeu-se quantificar a frequência de hipocalcémia nos cães com história de trauma, que dão entrada na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Veterinário Central, e tendo em conta as diferenças, entre os níveis médios observados nos pacientes traumatizados sobreviventes (n=47) e os pacientes traumatizados não sobreviventes (n=14), determinar a sua capacidade como indicador de mortalidade. O cálcio foi correlacionado com os dias de internamento para determinar a morbilidade.

Procedeu-se à recolha de amostras de sangue de cada paciente e quantificou-se o cálcio pelo método eléctrodo ião-selectivo, utilizando-se como instrumento de medição o Bayer Rapidlab 865® Siemens Medical Solutions.

Concluiu-se que, as concentrações de cálcio foram menores nos pacientes traumatizados (1.24 ± 0.14 mmol/L), do que nos pacientes do grupo controlo (1.37 ± 0.06 mmol/L), $p < 0.01$. Os cães não sobreviventes manifestaram valores médios de cálcio ionizado (1.04 ± 0.09 mmol/L) inferiores quando comparados com animais sobreviventes (1.30 ± 0.08 mmol/L), $p < 0.001$, concluindo-se que animais com valores de hipocalcémia menores apresentaram pior evolução e consequentemente pior prognóstico. A taxa de sobrevivência foi maior nos animais normocalcémicos (100%) ou com hipocalcémias ligeiras (90%), do que no grupo com hipocalcémia moderada/severa (24%). Existe uma correlação moderada entre a concentração sérica de cálcio ionizado e o número de dias de recuperação ($r = -0.579$).

Palavras-chave: Cálcio ionizado, hipocalcémia, cão, trauma, morbilidade, mortalidade.

ABSTRACT

In human medicine, trauma is the number one cause of death in youngsters in developed countries and to prevent this, use of mortality indicators has been made. Ionized calcium has high potential for being used as a prognostic indicator.

With this current study, we hope to quantify the lasting effects of hypocalcaemia in dogs with previous trauma records, admitted to the Intensive Care Unit of the Central Veterinarian Hospital, and considering the differences between the average level observed in traumatized surviving patients (n=47) and non-surviving traumatized patients (n=14), determining their capacity as a mortality indicator. To determine the morbidity, the calcium was correlated with the days of hospitalization.

We proceeded with the extraction of blood samples from the patients and the quantification of calcium by the ion selective electrode method using as a measuring instrument the Bayer Rapidlab 865® Siemens Medical Solutions.

It was concluded that the calcium concentrations were lower in traumatized patients (1.24 ± 0.14 mmol/L) than in patients in control group 1.37 ± 0.06 mmol/L), $p < 0.01$. The non-surviving dogs manifested average levels of ionized calcium (1.04 ± 0.09 mmol/L) inferior when comparing with surviving animals (1.30 ± 0.08 mmol/L), $p < 0.001$, demonstrating that animals with lower figures of hypocalcaemia showed a worse progression and consequently a worse prognosis. The survival rate was higher in animals with normal calcium levels (100%) or with light hypocalcaemia levels (90%) than in the group with moderate/severe hypocalcaemia (24%). There is a moderate correlation between the serum concentration of ionized calcium and the number of recovery days ($r = -0.579$).

Keywords: ionized calcium, hypocalcaemia, dog, trauma, morbidity, mortality

ÍNDICE GERAL

Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas	xii
Índice de Imagens	xiii
Índice de Gráficos.....	xiv
Lista de Siglas/Acrónimos e Abreviaturas	xv
 1. CAPÍTULO I - ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR	1
1.1 Hospital Veterinário Central (HVC).....	1
1.1.1 Serviço de cirurgia e anestesia	1
1.1.2 Serviço de consultas.....	2
1.1.3 Serviço de internamento.....	4
1.1.4 Outras actividades	4
2. CAPÍTULO II – INTRODUÇÃO GERAL	5
2.1 O cálcio	5
2.2 Metabolismo, fisiologia e homeostasia do cálcio	6
2.2.1 Hormona da paratiróide.....	8
2.2.2 Vitamina D	9
2.2.3 Calcitonina	11
2.2.4 Outras hormonas	11
2.2.5 Actividade e dieta	12
2.3 Hipocalcémia	13
2.3.1 Sinais clínicos e sintomas.....	13
2.3.2 Etiologia	14
2.3.3 Resposta normal à hipocalcémia	15
2.3.4 Fármacos correlacionados com a hipocalcémia	16
2.3.5 Diagnóstico	17
2.3.5.1 Cálcio total	18
2.3.5.1.1 Medição.....	19
2.3.5.1.2 Valores de referência.....	19
2.3.5.1.3 Cálcio ajustado.....	19
2.3.5.2 Cálcio ionizado.....	20
2.3.5.2.1 Medição.....	20
2.3.5.2.2 Valores de referência.....	21
2.3.5.3 Hormona da paratiróide.....	21
2.3.5.4 Vitamina D e metabolitos	22
2.3.6 Hipocalcémia em UCI	22
2.3.7 Hipocalcémia em traumatologia	25
2.3.8 Objectivos	25
3. CAPÍTULO III – MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 População em estudo	27
3.2 Grupos em estudo	27
3.2.1 Formação e codificação dos grupos.....	27
3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão	27
3.3 Colheita de amostras e respectivos cuidados	28
3.4 Método analítico	29
3.5 Valores de referência.....	30
3.6 Análise estatística	30
4. CAPÍTULO IV – RESULTADOS	32
4.1 Avaliação da concentração de cálcio ionizado em cães não traumatizados	32
4.2 Avaliação da concentração de cálcio ionizado em cães traumatizados	32

4.2.1	Comparação da concentração de cálcio ionizado de GT com GNT -----	34
4.2.2	Comparação da concentração de cálcio ionizado entre GTS e GTNS-----	34
4.2.3	Correlação entre o cálcio ionizado e os dias de internamento no GTS-----	35
4.2.4	Avaliação da sobrevivência nos sub-grupos GN, GHM e GHS-----	36
4.3	Avaliação do pH medido e sua relação com o cálcio ionizado-----	36
5.	CAPITULO V – DISCUSSÃO -----	38
6.	CAPITULO VI – PERSPECTIVAS FUTURAS -----	43
7.	CAPITULO VI – CONCLUSÃO -----	42
8.	CAPITULO VII – BIBLIOGRAFIA -----	45
9.	CAPITULO VIII – ANEXOS-----	51
9.1	Anexo I -----	51
9.2	Anexo II-----	54
9.3	Anexo III-----	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Trocas de cálcio entre os diferentes órgãos envolvidos no seu metabolismo.....	7
Figura 2. Estrutura de fragmento da hormona humana da paratiróide 1-37	9
Figura 3. Formação do calcitriol e seu papel na homeostasia do Ca^{2+}	9
Figura 4. Algoritmo para abordagem clínica da hipocalcémia	18
Figura 5. Fórmulas de correcção do cálcio total	20
Figura 6. Sensor para medição de cálcio	30

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Exames complementares de diagnóstico realizados no internamento.....	4
Tabela 2. Acções biológicas das hormonas no metabolismo do cálcio e do fósforo.....	7
Tabela 3. Sinais clínicos e sintomas de hipocalcémia.....	14
Tabela 4. Etiologia da hipocalcémia por frequência	15
Tabela 5. Amostra de animais envolvidos no estudo	27
Tabela 6. Grupos de animais em estudo e sua codificação	27
Tabela 7. Amostra de animais no grupo de cães não traumatizados	32
Tabela 8. Perfil dos valores de cálcio ionizado na amostra de GNT.....	32
Tabela 9. Amostra de animais no grupo de cães traumatizados	33
Tabela 10. Frequência hipocalcémia, normocalcémia e hipocalcémia em GT, GTS e GTNS	33
Tabela 11. Comparação da análise estatística entre GNT e GT	34
Tabela 12. Resultado do teste de Levene para os grupos GT e GNT	34
Tabela 13. Resultado do teste Kruskal-Wallis.....	34
Tabela 14. Comparação da análise estatística entre GTS e GTNS.....	35
Tabela 15. Resultado do teste de Levene para os grupos GT e GNT	35
Tabela 16. Resultado do teste one-way ANOVA.....	35
Tabela 17. Resultado do teste de Pearson	35
Tabela 18. Tabela de frequências de cães incluídos nos subgrupos GN, GHM e GHS	36
Tabela 19. Teste Qui-quadrado dos sub-grupos GN, GHM e GHS	36
Tabela 20. Frequência da ocorrência de alterações de pH por grupo	36
Tabela 21. Análise estatística da relação entre cálcio e o pH	37
Tabela 22. Dados dos animais incluídos no grupo de animais não traumatizados.....	51
Tabela 23. Dados dos animais incluídos no grupo de animais traumatizados sobreviventes.	52
Tabela 24. Dados dos animais incluídos no grupo de animais traumatizados não sobreviventes.....	53

ÍNDICE DE IMAGENS

Imagem 1. Colheita de sangue na jugular.....	29
Imagem 2. Seringas heparinizadas.....	29
Imagem 3. Aparelho utilizado para determinar o cálcio, Rapidlab 860®	29

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição das cirurgias assistidas por área de actuação	2
Gráfico 2. Distribuição das consultas por espécie animal.....	2
Gráfico 3. Distribuição das consultas por tipo de consulta	3
Gráfico 4. Distribuição das consultas por especialidade clínica.....	3
Gráfico 5. Distribuição dos grupos GT, GTS e GTNS por tipo de trauma.....	33
Gráfico 6. Gráfico de extremos e quartis referente ao cálcio medido (mmol/dl) nos diferentes grupos GNT, GTS e GTNS e sua relação com os valores normais de referência.	54
Gráfico 7. Gráfico de correlação entre o cálcio ionizado (mmol/dl) e os dias até à alta nos pacientes traumatizados sobreviventes.	55

LISTA DE SIGLAS/ACRÔNIMOS, ABREVIATURAS E SINAIS/SÍMBOLOS

% – Percentagem
< – Menor
≤ – Menor ou igual
> – Maior
≥ – Maior ou igual
°C – Graus Célsius
© – Copyright / Todos os Direitos Reservados
® – Marca registrada
1,25-(OH)₂D – 1,25-Dihidroxicálciferol D ou calcitriol
24,25-(OH)₂D – 24,25-Dihidroxicálciferol D
25-(OH)D - 25 – 25-Hidroxicálciferol D ou calcidiol
ATP – Adenosina-trifosfato
Ca – Cálcio
Ca²⁺ – Ião de cálcio
CV – Coeficiente de variação
dl – Decílitro
DP – Desvio padrão
EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético
g – Grama
GN – Grupo de animais com normocalcémia
GHL – Grupo de animais com hipocalcémia ligeira
GHS – Grupo de animais com hipocalcémia moderada/severa
GNT – Grupo de animais não doentes
GT – Grupo de animais traumatizados
GTS – Grupo de animais traumatizados sobreviventes
GTNS – Grupo de animais traumatizados não sobreviventes
hCa – Hipocalcémia
IC 95% – Intervalo de confiança de 95%
iCa – Cálcio ionizado
Kg – Quilograma
L – litro
mmol – Milimol
mg – miligrama

N – número

PTH – “Parathyroid Hormone” Hormona da paratiróide

P. V. – Peso vivo

RAI – radioimunoensaio

tCa – Cálcio Total

1. CAPÍTULO I - ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

A presente tese baseia-se em dados recolhidos durante o desenvolvimento do Estágio Curricular Final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado no Hospital Veterinário Central (HVC), sob a orientação do Dr. Nuno Paixão, na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia, no espaço de tempo compreendido entre dia 01 de Outubro 2009 a 30 de Abril de 2010.

1.1 Hospital Veterinário Central (HVC)

O Hospital Veterinário Central tem serviço permanente durante 24 horas, com serviço de urgências, internamento, consultas e cirurgia. Apresenta um vasto corpo clínico distribuído por especialidades.

O período de estágio incluiu 5 turnos diferentes e rotativos, internamento das 9h às 17h, internamento das 14 às 22h, cirurgia das 10h às 18h, anestesia das 9h às 17h, consultas das 14h às 22h. Os turnos eram realizados em períodos semanais, tendo um fim-de-semana a cada quinze dias, intercalado com um dia de folga, também a cada quinze dias. No total passei 30 dias em cirurgia, 30 dias em anestesia, 45 em consultas, 90 dias em internamento.

Durante o meu estágio tive ainda oportunidade de desenvolver vários casos clínicos e temas, que apresentei aos meus pares.

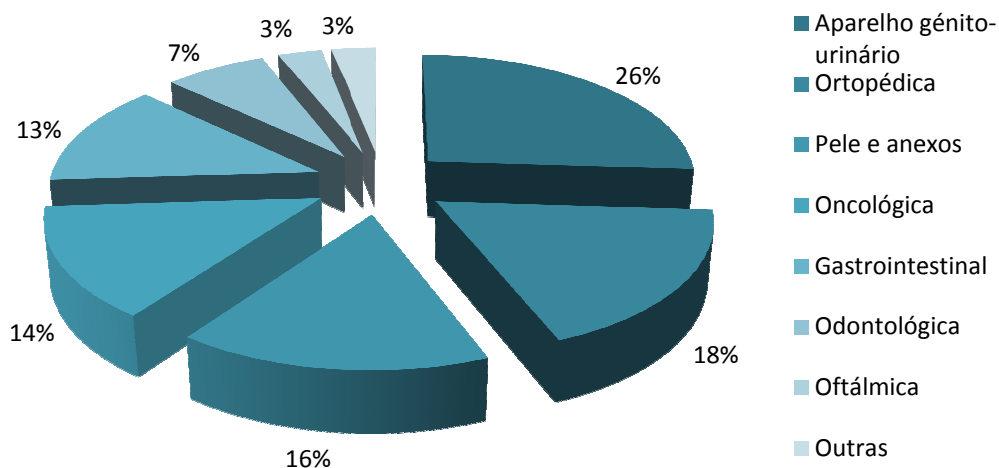
1.1.1 Serviço de cirurgia e anestesia

No serviço de cirurgia/anestesia acompanhei todas as etapas, desde a preparação, à monitorização anestésica, à cirurgia e à recuperação. Quando realizei o turno de anestesia tive oportunidade de entubar, administrar fármacos, realizar monitorização anestésica, tendo contactado com equipamentos variados, nomeadamente: pulso-oxímetro, electrocardiograma, gasometria, etc.. Em cirurgia pude auxiliar em cirurgias variadas, realizar suturas, colocar drenos e realizar procedimentos simples sobre observação. Durante o período de estágio enquanto estive no serviço de anestesia monitorizei 126 animais e pude assistir a 134 cirurgias como ajudante.

As cirurgias mais comuns são as que envolvem o aparelho génito-urinário (26%), nomeadamente ovariectomia e orquiectomia; seguida de cirurgia ortopédica (18%) e de cirurgia de pele e anexos (16%), que inclui sutura/limpeza de feridas, biópsia de pele e excisão de nódulos. Os restantes grupos são, por ordem de frequência, cirurgia oncológica (14%), cirurgia gastrointestinal (13%), cirurgia odontológica (7%), cirurgia oftálmica (3%) e

outras cirurgias (3%), que inclui cirurgias que não se enquadram em nenhum grupo, como por exemplo caudectomia.

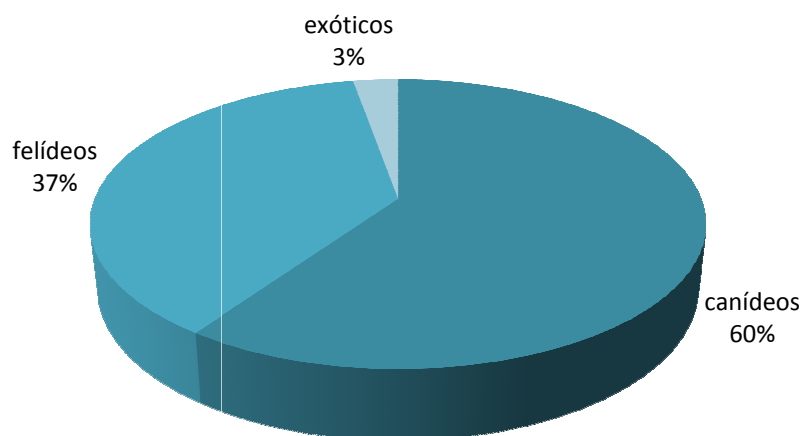
Gráfico 1. Distribuição das cirurgias assistidas por área de actuação



1.1.2 Serviço de consultas

Na rotação de consultas pude acompanhar o trabalho de vários médicos, contactar com várias áreas e observar diferentes metodologias. Assisti a 216 consultas, das quais 129 foram de canídeos, 81 de felídeos e 6 foram de novos animais de companhia.

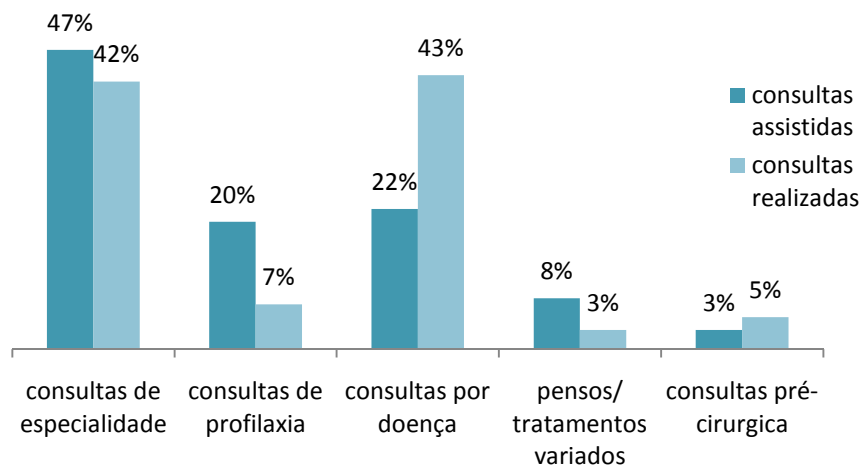
Gráfico 2. Distribuição das consultas por espécie animal



A distribuição das consultas assistidas por actividade realizada difere um pouco da estatística das consultas realizadas no hospital, uma vez que as consultas de profilaxia, que inclui as vacinações, desparasitações e identificação electrónica estão subvalorizadas. No entanto, gostava de reforçar que a profilaxia é uma das áreas mais importantes da clínica de

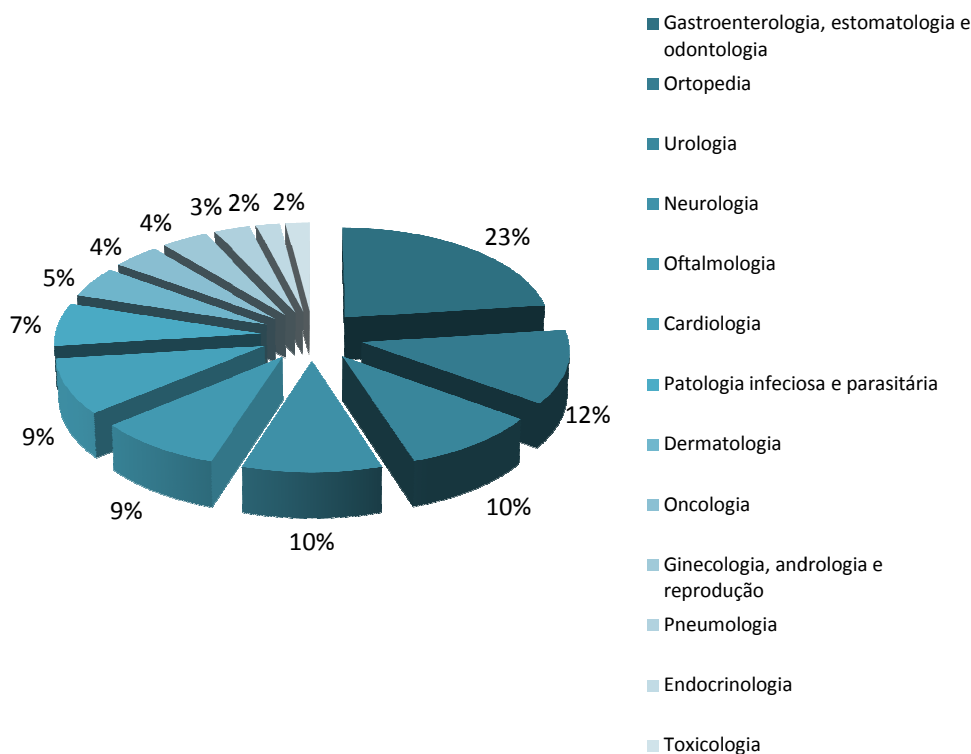
pequenos animais, já que permite prevenir algumas doenças infecto-contagiosas com elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

Gráfico 3. Distribuição das consultas por tipo de consulta



As consultas podem ainda ser divididas por especialidade clínica, sendo as consultas de gastroenterologia, estomatologia e odontologia o grupo mais numeroso, onde a doença mais comum que leva os animais à consulta é a gastroenterite. Alguns animais estão integrados em diferentes especialidades, de acordo com as doenças concomitantes que apresentavam.

Gráfico 4. Distribuição das consultas por especialidade clínica



1.1.3 Serviço de internamento

O meu período no internamento foi o mais extenso, aí pude acompanhar vários animais, desde que terminou a consulta, até à alta clínica. Neste período pude auxiliar nos exames físicos, recolha de amostras, realização de exames de diagnóstico, monitorização, fluidoterapia, execução de pensos, colocação de cateteres periféricos, colheita de sangues, enemas, etc. Foi-me dada a oportunidade de participar na discussão dos casos clínicos uma vez por dia. No total pude acompanhar 475 animais, muitos dos quais ficaram internados vários dias.

Tabela 1. Exames complementares de diagnóstico realizados no internamento

Exames complementares	FR (%)
Análises Clínicas	70,9
Imagiologia	22,2
Anatomohistopatologia	3,7
Electrocardiograma	2,5
Microbiologia	0,5
Endoscopia	0,2
TOTAL	100%

FR: Frequência relativa

1.1.4 Outras actividades

O HVC possui um serviço de urgências 24 horas por dia, permitindo receber a qualquer altura, animais em situações de emergência médica. Estando toda a equipa preparada e formada para intervir e resolver as situações mais diversas. Existindo nas instalações equipamento e material capaz de auxiliar à estabilização de todos os pacientes. As causas mais comuns de emergências são traumatologia, intoxicação, convulsões e dispneia.

2. CAPÍTULO II – INTRODUÇÃO GERAL

2.1 O cálcio

O cálcio é um catião bivalente ubíquo e altamente regulado, que desempenha vários papéis, muitos dos quais essenciais, no corpo (Ariyan & Sosa, 2004; Choi & Hwang, 2008). Desde o desenvolvimento da vida na terra o cálcio ligou-se a ligandos orgânicos, teoricamente devido à sua facilidade de estabelecer interações, o facto de ser grande, de ser positivamente carregado e ser esférico (Kinder, 2001).

Surge no organismo sob duas formas. A mais abundante, 99%, é sob a forma de sal de hidroxiapatite, sendo responsável pela integridade estrutural do esqueleto e funcionando como reserva. O restante encontra-se sob a forma de ião, distribuindo-se pelos líquidos intracelulares e extracelulares (Breslau, 2000; Barber, 2006). A maioria do cálcio ósseo é estável, no entanto, 1% é intercambiável, sendo importante para a homeostasia das concentrações do cálcio circulante (Barber, 2006).

O cálcio extra-celular existe sob a forma de três fracções: cálcio ionizado, aproximadamente 50-56%, cálcio ligado a proteínas plasmáticas tais como a albumina, cerca de 34-40% e a terceira fracção, 10 % do total, está complexada/ ligado a aniões, nomeadamente fosfato, bicarbonato, sulfato, citrato e lactato (Shenck, 2005; Zaloga & Roberts, 2000). O cálcio ionizado é a forma biologicamente activa e aquela que está sujeita a um controlo homeostático rígido (Barber, 2006; Zaloga & Roberts, 2000).

A concentração de cálcio ionizado intracelular é bastante reduzida, aproximadamente 10,000 menor que a concentração extracelular (Zaloga, 1992). Se esta concentração reduzida não for conseguida, a célula entra em toxicidade, acabando por morrer (Barber, 2006; Schenck, Chew, Nagode & Rosa, 2006).

Vários estudos bioquímicos e fisiológicos atribuem ao cálcio um papel fundamental para algumas funções importantes. É o regulador primário de movimento do corpo, sendo essencial para a excitação/contracção da musculatura cardíaca, lisa e esquelética. É essencial para a excitabilidade neuromuscular, tónus muscular e contracção muscular (Barber, 2006; Rosol, Chew, Nagode & Capen, 1995; Zaloga, 1992; Zaloga & Roberts, 2000), geração do marcapasso cardíaco, geração do potencial de acção cardíaco e fase de platô do potencial de acção (Romero, 2006; Zaloga & Roberts, 2000). O cálcio regula os processos envolvidos no movimento ciliar, abertura dos canais intracelulares, permeabilidade da membrana celular, endocitose, exocitose, diapedese, mitose, meiose e secreção hormonal (Zaloga & Roberts, 2000). É um importante activador enzimático, nomeadamente de proteases, lipases e nucleases. Actua, ainda, a nível do controlo do

metabolismo do glicogénio e é necessário para a coagulação sanguínea (Rosol et al., 1995; Zaloga & Roberts, 2000).

O cálcio é um importante mensageiro celular secundário, que converte eventos externos, como activação dos receptores, em alterações internas metabólicas e enzimáticas (Barber, 2006; Hofer & Brown, 2003; Zaloga & Roberts, 2000). Por não necessitar de qualquer modificação ou síntese química, é o mensageiro mais simples, mas é também o mais versátil, pois a sua acção estende-se a numerosas localizações, dentro e fora das células (Hofer & Brown, 2003; Rasmussen, Barret, Smallwood, Bollag & Isales, 1990). Picos localizados, elevados e rápidos de cálcio regulam respostas rápidas. Picos generalizados, transientes ou intracelulares levam e controlam respostas mais lentas (Berridge, Bootman & Roderick, 2003).

Para além das acções já referidas o cálcio ionizado regula funções celulares em vários órgãos, tais como glândulas paratiróideas, rins, e células parafoliculares da tiróide (Brown et al., 1995).

Muitas das funções atribuídas ao cálcio ionizado são essenciais para a integridade das células, mas este também desempenha funções que podem conduzir a morte celular. Nomeadamente têm um papel importante na digestão enzimática, produção de radicais livres, resistência a catecolaminas, vasoconstrição e libertação de citocinas (Zaloga & Roberts, 2000).

O cálcio detém em si a capacidade de proteger as células ou causar a sua morte, por essa razão a sua concentração, extra e intracelular, é mantida sob uma rígida homeostasia (Zaloga & Roberts, 2000).

2.2 Metabolismo, fisiologia e homeostasia do cálcio

A homeostasia do cálcio baseia-se na entrada e saída de cálcio do sangue através de trocas em três órgãos, osso, rim e intestino. O movimento do cálcio neste sistema é complexo e controlado por três hormonas, hormona da paratiróide (PTH), calcitonina e o metabolito activo da vitamina D, 1,25-dihidroxicálciferol ou calcitriol (Breslau, 2000; Cornejo & Gaynar, 2002). Na Tabela 2 podem-se ver resumidas as funções das três principais hormonas responsáveis pelo metabolismo do cálcio.

Tabela 2. Ações biológicas das hormonas no metabolismo do cálcio e do fósforo (Adaptado de Nelson, 2001)

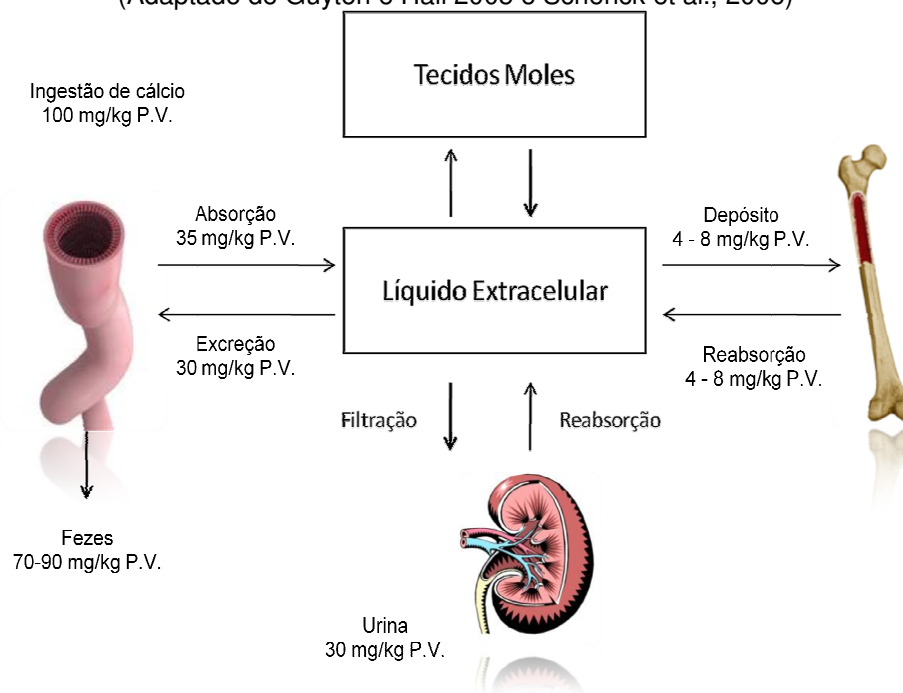
Hormona	Osso	Rim	Intestino	Cálcio sérico
PTH	↑ reabsorção óssea	↑ absorção Ca^{2+}	Sem efeito directo	↑
Calcitonina	↓ reabsorção óssea	↓ reabsorção Ca^{2+}	Sem efeito directo	↓
Calcitriol	Mantém sistema de transporte do cálcio	↓ reabsorção Ca^{2+}	↑ absorção Ca^{2+}	↑

A absorção entérica depende do estado fisiológico do intestino, da existência de outros componentes alimentares, da integridade da parede e da estimulação dos enterócitos pelo calcitriol (Rosol & Capen, 1996).

A maioria do cálcio absorvido a nível intestinal é excretado pelas fezes e pela urina (Rosol & Capen, 1996). Do cálcio excretado a nível renal 90% sofre reabsorção, a maioria a nível do túbulo contornado proximal, e da porção ascendente da ansa de Henle, a restante é absorvida a nível do túbulo contornado distal sob regulação da PTH (Blaustein & Lederer, 1999).

O esqueleto funciona como maior fonte de cálcio e fósforo, quando a absorção intestinal e a reabsorção renal são incapazes de manter a concentração de cálcio (Cornejo & Gaynor, 2002). Em animais em crescimento a retenção de cálcio depende da proporção de osso formado (Breslau, 2000) (Figura.1).

Figura 1. Trocas de cálcio entre os diferentes órgãos envolvidos no seu metabolismo (Adaptado de Guyton e Hall 2005 e Schenck et al., 2006)



2.2.1 Hormona da paratiróide

A hormona da paratiróide é um polipéptido de cadeia simples composto por 84 aminoácidos (Figura 2), cuja sequência é diferente consoante a espécie animal, apesar de partilharem porções similares (Breslau, 2000; Guyton & Hall, 2005).

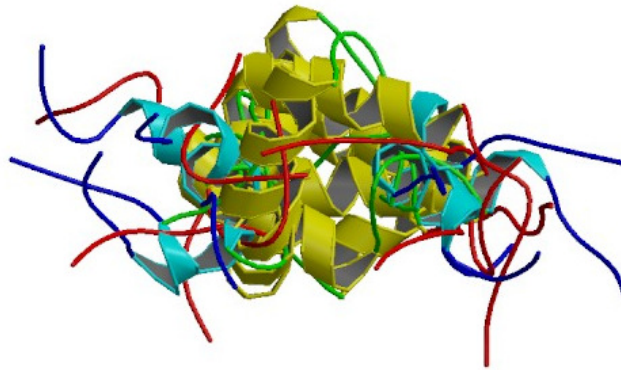
A quantidade de PTH disponível para excreção, depende da relação entre síntese e degradação nas células principais. A glândula paratiróideia, parece produzir quantidades excessivas de PTH, sendo que o produto final de excreção é uma mistura de forma activa intacta e fragmentos (Barber, 2006). A forma intacta apesar de ser a forma biologicamente activa não ultrapassa 10% do total e possui um tempo de semi-vida em circulação reduzido, 3 a 5 minutos, sendo necessária uma excreção constante de PTH para manter a concentração sérica (Breslau, 2000).

O regulador principal da síntese e secreção da PTH é a concentração de cálcio ionizado sérico, existindo uma relação inversa entre a secreção de PTH e o cálcio sanguíneo. Em diminuições agudas de cálcio, a PTH pode aumentar até cinco vezes o valor normal, em situações de hipocalcémia crónica, a secreção de PTH pode ser 50 vezes o valor basal (Breslau, 2000).

O calcitriol é um importante inibidor da síntese da PTH, funcionando por *feedback* negativo. Quando os níveis de cálcio atingem valores normais o calcitriol terá um efeito supressor da síntese de PTH a nível da paratiróide (Schenck et al., 2006), ligando-se a receptores do calcitriol existentes nas células principais inibindo a transcrição do gene responsável pela síntese da PTH (Guyton & Hall, 2005).

A hormona da paratiróide é a hormona mais importante na regulação da homeostasia do cálcio, sendo responsável por manter a concentração do cálcio sérico minuto a minuto. A PTH possui actividade biológica nos três órgãos principais. Directamente a nível ósseo e renal e indirectamente a nível intestinal (Schenck et al., 2006). A nível ósseo estimula a emissão de cálcio e fosfato através do aumento da reabsorção óssea e aumento do número de osteoclastos na superfície óssea. Nos rins aumenta a reabsorção tubular de cálcio, diminuindo a sua concentração urinária. Outro efeito importante a nível renal é indução da formação do principal metabolito da vitamina D, o calcitriol, o que conduz a um aumento da absorção intestinal de cálcio e fosfato (Breslau, 2000; Schenck et al., 2006).

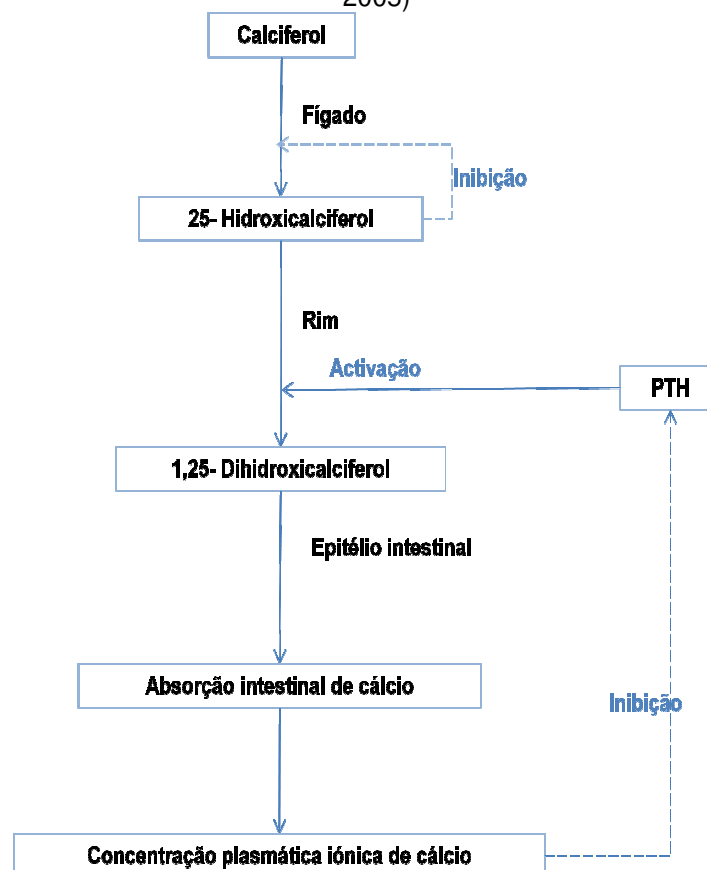
Figura 2. Estrutura de fragmento da hormona humana da paratiróide 1-37 (Marx et al., 1995)



2.2.2 Vitamina D

A vitamina D é uma hormona secoesteróide com grande importância na homeostasia do cálcio. Contudo não possui actividade biológica tendo de ser metabolizada através de uma série de reacções na pele, no fígado e nos rins para ser transformada em calcitriol (Breslau, 2000) (figura 2).

Figura 3. Formação do calcitriol e seu papel na homeostasia do Ca^{2+} (Adaptado de Guyton e Hall 2005)



A vitamina D pode ter duas origens: animal, vitamina D₃, ou colecalciferol e origem vegetal, vitamina D₂, ou ergocalciferol. Ambas as formas de vitamina dão origem a cerca de 30

metabolitos, sendo que dois exercem funções mais importantes, o calcidiol ou 25-hidroxicálciferol e o calcitriol ou 1,25 dihidroxicálciferol (Guyton & Hall, 2005).

Em humanos as necessidades de vitamina D podem ser colmatadas pela ingestão de vitamina D₂ ou vitamina D₃, ou através da síntese de vitamina D₃ na pele. No entanto, os cães e os gatos são dependentes da ingestão, pois a sua síntese é ineficaz (Breslau, 2000). O cálciferol é transportado para o fígado através da ligação a proteínas, onde é hidroxilado a nível do carbono 25, dando origem a 25-hidroxicálciferol, um metabolito parcialmente activo. Esta é a forma mais comum de vitamina D em circulação e é um bom indicador da concentração de vitamina D em circulação (Breslau, 2000).

O 25-(OH)D é levado para o rim, onde é hidroxilado em C-1 produzindo 1,25-(OH)₂D, o metabolito da vitamina D mais potente, ou em C-4, produzindo 24,25-(OH)₂D, um metabolito sem actividade biológica. Os principais reguladores da síntese de calcitriol são a PTH sérica, fósforo, cálcio e o próprio calcitriol. A diminuição da concentração sérica de cálcio e do calcitriol levam a paratiróide a aumentar a PTH, esta induz a síntese e a activação da enzima 1 α hidroxilase responsável pela metabolização do calcidiol em calcitriol. A enzima é inibida por elevadas concentrações de fósforo e cálcio (Breslau, 2000; Guyton & Hall, 2005).

A produção de 1,25- dihidroxicálciferol a nível renal é altamente regulada contudo, algumas doenças são caracterizadas por um aumento da produção de 1,25- dihidroxicálciferol extra-renal alterando a homeostasia sérica do cálcio, nomeadamente a sarcoidose, tuberculose, candidíase e o linfoma. A placenta humana também possui a capacidade de produzir calcitriol, podendo ser importante para suprimir o aumento das necessidades de cálcio durante a gestação (Breslau, 2000).

O principal local de actuação do calcitriol é a nível intestinal, onde facilita a passagem do cálcio dos enterócitos para circulação, regulando a síntese de bombas de cálcio na membrana plasmática e estimulando a passagem directa através dos enterócitos. Além de que conduz ao aumento da permeabilidade da bordadura em escova e induz a produção de proteínas de ligação ao cálcio, responsáveis por proteger os enterócitos da elevada concentração de cálcio (Breslau, 2000).

A nível ósseo o calcitriol é importante na formação e mineralização óssea, sendo necessário para a maturação dos osteoclastos e regulando a síntese de proteínas por parte destes. O seu principal papel a nível renal é regular a sua própria produção, por inibição da 1 α -hidroxilase, contudo, tanto o calcitriol como calcidiol aumentam a reabsorção tubular de cálcio e fósforo (Breslau, 2000).

2.2.3 Calcitonina

A calcitonina é uma hormona péptidica composta por 32 aminoácidos secretada pelas células parafoliculares ou células C da tiróide. Tem efeitos contraditórios à PTH, apesar de ser menos efectiva a regular a concentração do cálcio. A sua função fisiológica é reduzir a concentração de cálcio pós-prandial (Breslau, 2000; Guyton & Hall, 2005).

O tempo de semi-vida da calcitonina humana é cinco minutos. A delecção de, apenas um dos aminoácidos, leva à perda da sua actividade biológica (Breslau, 2000).

A sua secreção é estimulada por um aumento da concentração de cálcio e por algumas hormonas gastrointestinais, particularmente a gastrina. A ingestão de cálcio, mesmo sem alterar a sua concentração sanguínea, leva a uma secreção de gastrina que estimula a secreção de calcitonina (Breslau, 2000).

A calcitonina actua principalmente a nível ósseo, onde inibe a reabsorção osteoclástica. Contudo em doses altas pode levar a um aumento transitório da excreção urinária de cálcio. No entanto, a sua acção na homeostasia do cálcio é pouco expressiva, já que qualquer diminuição da concentração do cálcio leva, ao fim de algumas horas, a uma secreção de PTH, que se sobrepõe aos efeitos iniciais, além de que, não existe nenhuma consequência metabólica associada ao seu excesso ou à sua deficiência, mesmo após tiroidectomia (Breslau, 2000; Guyton et al., 2005).

2.2.4 Outras hormonas

A hormona da paratiróide, a vitamina D e a calcitonina são as hormonas com maior importância no metabolismo do cálcio, mas outras hormonas parecem ser importantes no metabolismo ósseo e mineral, nomeadamente estrogéneos e androgénos, glucocorticóides, hormonas da tiróide e hormona do crescimento (Breslau, 2000).

Durante o crescimento os esteróides sexuais favorecem a formação óssea e são importantes no encerramento das placas de crescimento. Em adultos protegem o esqueleto de osteoporose e da redução da densidade óssea (Breslau, 2000).

Se mantidos em níveis fisiológicos os glucocorticóides são necessários para o crescimento ósseo, mas se estiverem em níveis excessivos, cronicamente, têm efeitos nocivos em todos os órgãos envolvidos na homeostasia do cálcio. Diminuem a reabsorção a nível urinário e a absorção intestinal. A nível ósseo estimulam a reabsorção de cálcio e inibem a formação osteoblástica. Todos estes eventos culminam em osteoporose rápida, progressiva e grave (Breslau, 2000).

As hormonas da tiróide são extremamente importantes para o desenvolvimento e crescimento ósseo, a sua diminuição atrasa o desenvolvimento ósseo e o encerramento das placas de crescimento. No entanto, o seu excesso conduz a um balanço negativo de cálcio, com diminuição da absorção intestinal, aumento da excreção urinária e reabsorção óssea, o que pode conduzir a osteoporose (Breslau, 2000). Em medicina veterinária não há evidências de desenvolvimento de osteoporose, mas as alterações metabólicas existem, o que indica que no futuro poderá vir a valorizar-se o impacto que as alterações das concentrações das hormonas tiróideas podem ter. O hipotireoidismo não causa alterações da homeostasia do cálcio, mas o tratamento pode conduzir a alterações metabólicas (Shenck, 2007).

Muitos dos órgãos envolvidos na homeostasia do cálcio são afectados pela hormona de crescimento, sendo essencial para o crescimento ósseo e absorção intestinal do cálcio. Excesso de hormonas de crescimento conduz a várias alterações a nível ósseo, associadas a acção dos osteoblastos e osteoclastos (Breslau, 2000).

2.2.5 Actividade e dieta

A actividade e a dieta são factores importantes no metabolismo do cálcio. O sódio, a proteína animal e carboidratos são elementos alimentares que podem conduzir a alterações na concentração de cálcio em circulação (Breslau, 2000).

Uma dieta deficiente em cálcio pode conduzir a um aumento da secreção de PTH e a uma maior absorção de cálcio a nível ósseo com perda de densidade (Breslau, 2000). Contudo nem todos os estudos são concordantes, alguns estudos sugerem que a ingestão de cálcio não está directamente relacionada com a massa óssea (Breslau, 2000; Lanou, Berkow & Barnard 2005).

A ingestão excessiva de sódio conduz a um aumento da excreção de cálcio a nível renal, com hipercalciúria, por diminuição da reabsorção tubular (Breslau, 2000) e, apesar de, nem todos os estudos concordarem que conduza a alterações a nível ósseo, o metabolismo ósseo parece beneficiar de uma dieta pobre em sódio (Lin et al., 2003).

A ingestão de proteínas animais, aumenta o cálcio urinário e causa alterações no metabolismo do cálcio devido ao grande teor de enxofre dos aminoácidos proteicos, que conduz a dissolução óssea (Kerstetter, O'Brien & Isogna, 2003).

A presença de fosfatos e ácidos gordos livres no lúmen intestinal leva à formação de sais insolúveis que interferem com absorção de cálcio (Sue & Borgard, 2008).

O aumento da actividade física conduz a um aumento da circunferência óssea e da espessura da cortical (Specker & Binkley, 2003). Muitas pessoas acamadas mostram

elevada tendência para reabsorção óssea. Estes factos sugerem que a função normal das células ósseas requer a pressão exercida no osso pelo movimento contra a gravidade (Breslau, 2000).

2.3 Hipocalcémia

A Hipocalcémia é definida como concentração de cálcio sérico total abaixo de 2.2 mmol/L ou concentração de cálcio ionizado abaixo de 1,25 mmol/l (Schenck et al., 2006). A hipocalcémia ocorre quando existe uma resposta inadequada da paratiróide a um estímulo hipocalcémico, resistência dos órgãos alvo às hormonas reguladoras, devida a quelação ou precipitação do cálcio, diminuição da excreção de PTH ou diminuição do calcitriol (Chew, Nagode & Schenck, 2009; Breslau, 2000).

2.3.1 Sinais clínicos e sintomas

Os sinais clínicos associados à hipocalcémia são idênticos independentemente da causa (Chew et al., 2009; Schenck et al., 2006), estando resumidos na Tabela 3. A gravidade dos sinais e sintomas depende da duração e magnitude da hipocalcémia e da rapidez da diminuição do cálcio (Chew et al., 2009; Schaer, 2001). Desenvolvimentos agudos de hipocalcémia conduzem a sinais clínicos mais graves, podendo causar morte, por alterações circulatórias, hipotensão e diminuição da contractilidade do miocárdio, ou por paragem respiratória, paralisia dos músculos respiratórios (Chew et al., 2009; Schenck et al., 2006).

Com a diminuição da concentração de cálcio as membranas neurais vão ficando, proporcionalmente, mais permeáveis ao sódio, aumentando a excitação das fibras (Schaer, 2001). Os sinais mais evidentes de hipocalcémia ocorrem devido a um aumento da excitação neuromuscular, tanto a nível do sistema nervoso central como do sistema nervoso periférico (Barber, 2006).

A descarga espontânea da fibra nervosa leva a uma contracção tetânica dos músculos esqueléticos periféricos, o que se reflecte em tremores ou fasciculações musculares. Normalmente, estas ocorrem a nível da musculatura facial, principalmente em hipocalcémias agudas. A sintomatologia inicia-se de forma focal acabando por se espalhar, o que indica que se inicia por mecanismos centrais. Os ataques normalmente estão associados ao exercício, excitação, medo e apreensão, o que facilita a sua visualização no consultório. Podem ter uma duração variável, que pode ir de 60 segundos a 30 minutos, diferenciando-se de convulsões uma vez que o animal mantém a consciência e a capacidade de retenção urinária. A maioria reverte sem tratamento, em situações crónicas, mas que recorre apesar

do tratamento com anticonvulsivos (Barber, 2006; Nelson, 2001). O aumento da actividade muscular, com ou sem convulsões, pode conduzir a pirécia (Barber, 2006; Schaer, 2001).

Em casos crónicos de hipocalcémia podem verificar-se alterações comportamentais tais como excitação, agressividade, agitação, hipersensibilidade a estímulos e desorientação (Barber, 2006; Schaer, 2001). Cerca de 50 % dos pacientes apresentam raspar a face com as patas ou morder intensivamente os membros. Estas podem dever-se tanto a parestesia como à dor associada à tetania (Barber, 2006; Nelson, 2001).

Anorexia e letargia são comuns em gatos com hipocalcémia e apesar de não serem considerados sinais primários de hipocalcémia, normalmente revertem com a infusão de cálcio (Schenck et al., 2006).

Durante o exame oftalmológico podem observar-se cataratas anteriores e posteriores das lentes, cataratas lenticulares (Schaer, 2001).

Tabela 3. Sinais clínicos e sintomas de hipocalcémia (Adaptada de Chew e tal., 2009; Romero 2006; Schaer 2001)

Neurológicos:

- Parestesias, espasmos ou fasciculação focal muscular, tremores tetania, convulsão hiperreflexia.
- Alterações da locomoção (ataxia, rigidez)
- Tetania e apoplexia generalizada (por aumento da excitabilidade do sistema nervoso e periférico ou por descarga espontânea das fibras nervosas)

Respiratórios:

- A tetania intensa leva ao broncoespasmo, laringoespasmo, paragem respiratória

Cardíacos:

- Diminuição da contractibilidade
- Alterações de electrocardiograma: aumento do intervalo QT e do segmento ST, inversão da onda T, fibrilhação ventricular, atenuação da acção dos beta-bloqueadores

Outros:

- Anorexia, vómitos, diarreia
- Alterações comportamentais (provavelmente devido a dor)
- Cataratas lenticulares
- Prolapso da terceira pálpebra
- Pirécia (provavelmente devido a um aumento da actividade muscular)

2.3.2 Etiologia

As causas de hipocalcémia podem ser divididas em dependentes da paratiróide e independentes da paratiróide (Chew et al., 2009; Schenck et al., 2006).

Para conseguir efectuar a distinção entre as duas categorias convém determinar, não só o cálcio sérico, mas também a concentração de PTH. Pacientes com hipocalcémia e aumento da concentração de PTH, possuem uma resposta normal da paratiróide, possuindo hipocalcémia independente. Uma concentração de PTH dentro dos valores de referência não é uma resposta esperada, pois a paratiróide deve aumentar a secreção como resposta à hipocalcémia. A diminuição da concentração de PTH permite o diagnóstico de

hipocalcémia dependente da paratiróide ou hipoparatiroidismo (Chew et al., 2009; Schenck et al., 2006).

A hipocalcémia independente da paratiróide pode ser causada por alteração das frações iônicas do cálcio, excesso de fosfato em circulação, deficiente ingestão de vitamina D ou cálcio (Schenck et al., 2006).

Os diagnósticos diferenciais para hipocalcémia são variados, sendo o mais comum hipoalbuminémia (tabela 4). A hipoalbuminémia é bastante comum, mas raramente causa sintomatologia associada a diminuição da concentração sérica de cálcio (Barber, 2006; Chew et al., 2009; Schenck et al., 2006). A segunda causa mais comum é insuficiência renal. Nesta a hipocalcémia ocorre devido à produção inadequada de $1,25-(OH)_2 D$ a nível renal e à retenção de potássio (Breslau, 2000). A tetania pós-parto ou eclampsia e o hipoparatiroidismo primário são as causas que mais frequentemente estão associadas a sintomatologia clínica (Barber, 2006).

O hipoparatiroidismo pode ser primário, que inclui hipoparatiroidismo causado por atrofia ou infiltração linfocítica, enfarte da paratiróide, neoplasia e metastização. Ou secundário, que resulta, na maioria das vezes de tireoidectomia, mas que também pode ser causado por paratiroidectomia e trauma cervical (Russell, Bond, Robertson, Parry, & Irwin, 2006; Rinkardt, 2006).

Tabela 4. Etiologia da hipocalcémia por frequência (Adaptada de Barber, 2006; Chew et al., 2009; Schenck et al., 2006)

Comuns

Hipoalbuminémia, insuficiência renal crônica, eclampsia, insuficiência renal aguda, pancreatite aguda

Ocasionais

Rabdomiólise ou trauma de tecidos moles, hipoparatiroidismo, intoxicação por etilenoglicol, enema fosfatado, administração de bicarbonato

Raras

Erro laboratorial, uso de anticoagulante inadequado na recolha (EDTA, citrato), transfusão sanguínea, síndrome de lise tumoral, infusão rápida de fluidos (por hemodiluição), mal-absorção intestinal ou anorexia prolongada.

2.3.3 Resposta normal à hipocalcémia

A hipocalcémia origina uma resposta para aumentar o cálcio sérico, mediada pela PTH e pelo calcitriol (Breslau, 2000).

Mesmo uma ligeira diminuição da concentração de cálcio leva a uma secreção marcada de PTH segundos depois e que se mantém durante 1 hora a hora e meia. (Schenck et al., 2006). A secreção de PTH conduz, nos minutos iniciais, a reabsorção de cálcio a nível renal e, algumas horas depois, a mobilização óssea (Breslau, 2000; Schenck et al., 2006).

A PTH em circulação conduz a um aumento da secreção de calcitriol, isto aumenta a absorção intestinal de cálcio, funcionando como fonte externa. O aumento de secreção de

PTH, se prolongado por vários dias ou meses, aumenta a pressão a nível da paratiróide, o que leva a hipertrofia e hiperplasia das células principais (Schenck et al., 2006)

2.3.4 Fármacos correlacionados com a hipocalcémia

Muitos fármacos podem interagir com o metabolismo do cálcio levando a diminuição do cálcio ionizado sanguíneo (Schenck et al., 2006; Stargrove & Stargrove, 2006). A administração de enrofloxacin durante 14 dias em cachorros conduziu a uma hipocalcemia transiente, que normalizou ao décimo dia, apesar de administração se manter (DeLay & Laing, 2002).

Os diuréticos têm efeitos contraditórios dependendo do grupo utilizado. Os diuréticos tiazídicos inibem a excreção de cálcio a nível renal, os restantes diuréticos promovem, podendo ser usados no tratamento de hipercalcemia (Friedman & Bushinsky, 1999).

O uso de enemas de fosfato pode resultar em hipocalcémia severa 45 minutos após a sua administração. A rápida absorção de fosfato leva a hiperfosfatémia, o fosfato em circulação tem efeitos de precipitação do cálcio conduzindo à diminuição do cálcio ionizado (Tomsa, Steffen & Glaus 2001). Desta forma, os enemas fosfatados devem ser evitados em gatos e cães pequenos, ou animais debilitados de qualquer tamanho (Schenck et al., 2006).

A utilização de inibidores dos receptores de H₂, nomeadamente a cimetidina está associada a uma redução de absorção de cálcio, o que conduz, a longo prazo, a uma diminuição da densidade óssea (Stargrove & Stargrove, 2006).

Se usada durante longos períodos de tempo, a heparina conduz a perda de massa óssea, especialmente a nível das vértebras, pélvis e ossos da perna, por inibição da função osteoblástica. Contudo a heparina também leva a uma redução da formação de calcitriol a nível renal (Stargrove & Stargrove, 2006).

A corticoterapia prolongada tem vários efeitos adversos, mas a nível do metabolismo do cálcio conduz a uma redução da concentração iónica, por diminuição da reabsorção a nível ósseo e antagonização dos efeitos da vitamina D. Com o uso de corticosteróides na forma de nebulizadores os efeitos adversos são menores. Os anti-inflamatórios não esteróides têm efeito oposto, com aumento do cálcio sérico, por diminuição da excreção a nível renal (Stargrove & Stargrove, 2006).

O uso de anticonvulsivos de todas as interacções medicamentosas é a mais comum, visto estar muitas vezes associada a um uso prolongado. Os anticonvulsivos em geral levam a uma redução dos níveis de calcitriol, por destruição a nível hepático, o que conduz a uma hipocalcemia, directamente proporcional aos níveis de anticonvulsivos (Babayigit, Dirik, Bober & Cakmacih, 2006; Valsamis et al., 2006).

Em pacientes internados em UCI uma das interações medicamentosas mais importante com o cálcio são as transfusões sanguíneas, nomeadamente o citrato usado como anticoagulante, que tem efeito quelante do cálcio (Schenck et al., 2006).

Outros fármacos podem levar a interações com o metabolismo do cálcio, nomeadamente as formas exógenas das hormonas com funções orgânicas, as suas interações são iguais às efectuadas pelas formas endógenas (Stargrove & Stargrove, 2006). De notar que a calcitonina do salmão, usada como protectora óssea em algumas doenças é 10 vezes mais potente que a sua forma endógena (Breslau, 2000).

2.3.5 Diagnóstico

O diagnóstico deve-se basear na história clínica, exame físico e em testes laboratoriais. Em situações agudas normalmente a etiologia é óbvia e para o diagnóstico o doseamento de cálcio é suficiente. Contudo, em situações crónicas deve-se realizar hemograma, repetição de cálcio e determinações de fósforo, ureia, creatinina, proteínas séricas, outros electrólitos, enzimas hepáticas e urianálise completa (Schaer, 2001).

A medição do cálcio feita por rotina é a de cálcio total. As alterações do cálcio total normalmente são paralelas ao cálcio ionizado, a forma biologicamente activa, no entanto, e especialmente, em pacientes críticos, o cálcio total pode não ser representativo (Cornejo & Gaynor, 2002).

A medição de outros electrólitos e gases venosos deve ser efectuada em todos os casos de hipocalcémia. A hipernatrémia e a hiperfosfatémia podem ser indicativas de toxicidade por enema fosfatado. A hiperfosfatémia pode ocorrer em casos de hipoparatiroidismo, insuficiência renal e obstrução ureteral. A hipoclorémia e hipocalémia podem estar associadas a sobredosagem de furosemida (Rinkardt, 2006). A hipomagnesiémia grave pode induzir hipoparatiroidismo funcional. Alterações dos gases venosos, nomeadamente do pH podem ser importantes, pois alcalose e acidose alteram as proporções das três fracções de cálcio (Barber, 2006).

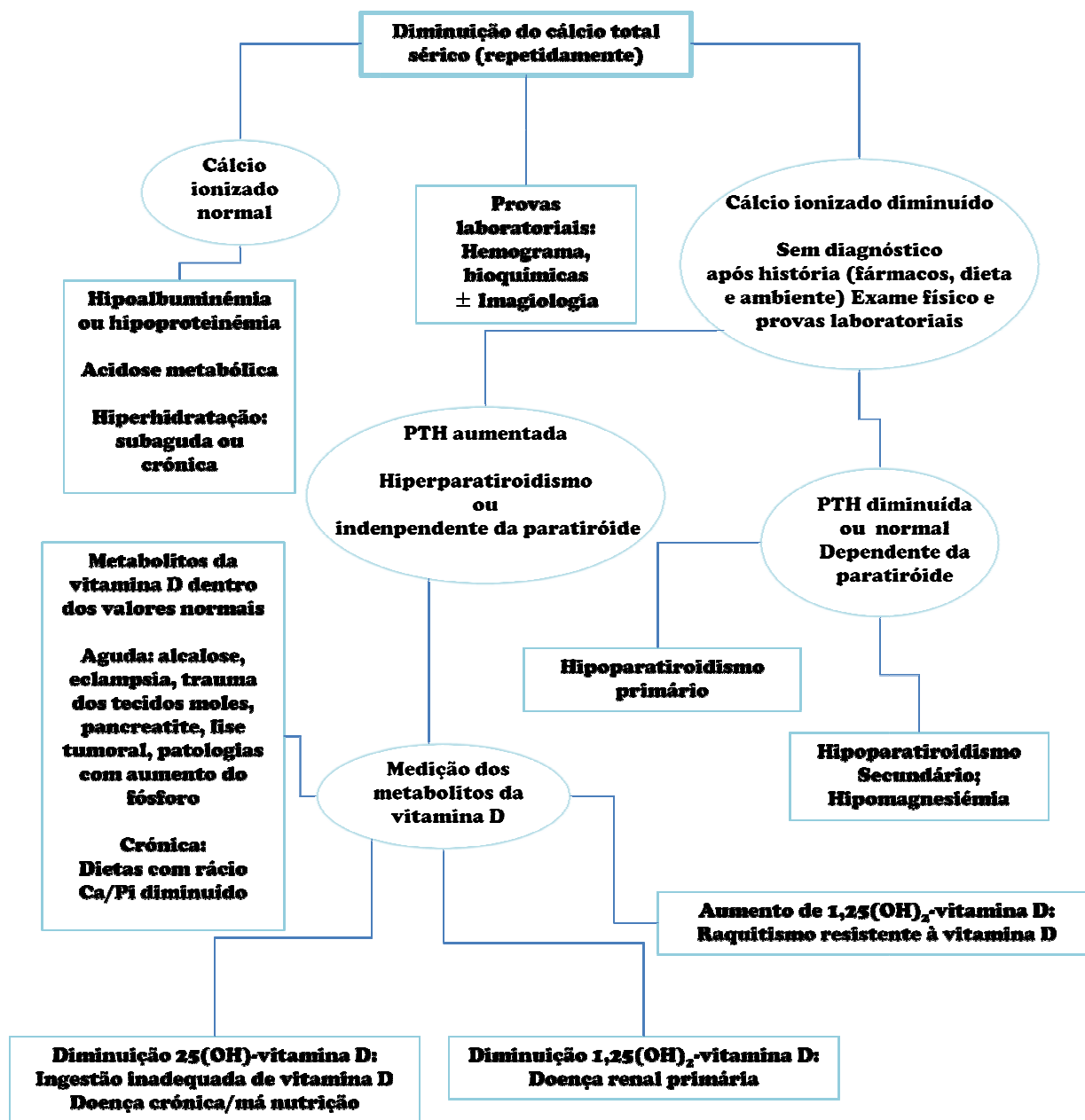
Para além das análises sanguíneas deve-se efectuar um electrocardiograma, para avaliar a presença de taquicárdia e prolongamento do intervalo QT (Rinkardt, 2006).

Nos casos que se apresentam nas urgências com alterações neuromusculares ou outros sintomas que necessitem de tratamento imediato deve-se recolher uma amostra de sangue inicial, para documentar a hipocalcémia e avaliar os níveis de PTH no momento em que a concentração sérica de cálcio é menor (Barber, 2006).

No hipoparatiroidismo independente, ou seja, quando a PTH está aumentada, deve-se medir a vitamina D e os seus metabolitos (Barber, 2006).

Na Figura 4, pode-se observar um algoritmo para abordar o diagnóstico da causa de hipocalcemia.

Figura 4. Algoritmo para abordagem clínica da hipocalcemia. (Adaptado de Schenck & Chew, 2008)



2.3.5.1 Cálcio total

Na maioria dos casos o cálcio sérico é determinado pela concentração de cálcio total, que inclui as três frações, ionizado, ligado a proteínas e complexado, apesar de apenas o cálcio ionizado ser fisiologicamente activo. O cálcio total é o mais acessível na maioria das clínicas, mas nem sempre reflecte correctamente o cálcio ionizado, pois apesar de em

algumas situações o cálcio total ser directamente proporcional, em muitas afecções poderá conduzir a erros de interpretação das análises clínicas (Barber, 2006; Schenck et al., 2006).

2.3.5.1.1 Medição

O cálcio total pode ser medido recorrendo a diferentes métodos, o *Gold Standart* é a espectrometria de massa. Em clínica, contudo, recorre-se muitas vezes a outros métodos, nomeadamente, espectrofotometria e a reacções colorimétricas por métodos manuais ou automáticos (Fraser, Jones & Kooh, 1987)

As amostras devem ser recolhidas em jejum. A escolha do anticoagulante para recolha é importante, o oxalato, o citrato e o EDTA conjugam-se com o cálcio, tornando a sua medição inviável. A análise deve ser realizada através de soro ou plasma heparinizado (Woo & Henry, 1996).

Alguns parâmetros podem alterar a medição do cálcio total. Em amostras com volumes reduzidos, quer de soro quer de plasma, em que seja necessário efectuar a diluição a concentração medida será menor que a real (Schenck et al., 2006). A hemólise e a lipémia podem aumentar a medição do cálcio total e a bilirrubinémia leva a valores diminuídos. O acetaminofeno (paracetamol) e a hidralazina conduzem a aumentos do cálcio total (Meuten, 1984).

2.3.5.1.2 Valores de referência

Os valores de referência são amplos e variam entre laboratórios, devendo cada laboratório estabelecer os seus valores normais. A variação dos resultados laboratoriais depende da idade, dieta, tempo de jejum antes da recolha, tempo decorrido da recolha à medição e outras diferenças associadas com o método analítico (Schenck et al., 2006).

Os animais jovens têm, normalmente, concentrações no soro mais elevadas que os adultos. Isto está associado a uma alta remodelação e crescimento ósseo (Barber, 2006). Os valores normais de referência em cães adultos estão compreendidos entre 9.0-11.5 mg/dL ou 2.2-3.8 mmol/L (Schenck et al., 2006).

2.3.5.1.3 Cálcio ajustado

Como o cálcio é composto por três fracções, a alteração de uma das fracções, altera a concentração de cálcio total. Foi sugerido que a concentração total de cálcio ionizado, devia ser corrigida ou ajustada face a alterações da concentração de proteína ou albumina séricas, de modo a melhorar a interpretação diagnóstica de cálcio (Barber, 2006). Contudo as

fórmulas não foram comprovadas com medições concomitantes de cálcio ionizado (Schenck & Chew, 2005).

Schenck e Chew (2005), realizaram um estudo, tendo como base uma população de 1633 cães, tendo observado uma discordância de 27% entre o cálcio total e o cálcio ionizado. Quando se corrigiram os valores para a albumina, esta discordância aumentou para 37%, na população total, e para 55%, nos animais com insuficiência renal crónica. Tendo-se verificado, que as fórmulas pioraram o valor preditivo e de diagnóstico do cálcio total, relativamente ao cálcio ionizado. O cálcio total sobrestima a normocalcémia e subestima a hipocalcémia, os valores corrigidos, sobrestimam a hipercalcémia e subestimam a hipocalcémia (Schenck & Chew, 2005).

Em medicina humana verificou-se que a medição de cálcio total não detectou pacientes, cuja medição de cálcio ionizado, comprovou estarem hipocalcémicos e sobrestimou pacientes hipercalcémicos (Slomp, Voort, Gerritsen, Berk & Bakker, 2003).

Concluindo, as fórmulas de correcção do cálcio total face a alterações da albumina, não devem ser utilizadas para calcular o cálcio ionizado em pacientes críticos, devendo-se medir o cálcio ionizado por rotina (Schenck & Chew, 2005; Schenck et al., 2006).

Figura 5. Fórmulas de correcção do cálcio total (Adaptado de Barber, 2006)

$$\text{Ca total corrigido (mmol/L)} = \text{Ca total (mmol/L)} - (0.025 \times \text{albumina (g/L)} + 0.875)$$

$$\text{Ca total corrigido (mmol/L)} = \text{Ca total (mmol/L)} - (0.01 \times \text{proteína total (g/L)} + 0.875)$$

2.3.5.2 Cálcio ionizado

A distribuição do cálcio ionizado entre as três fracções (ionizado, complexado, e ligado a proteínas), depende da concentração de cálcio, dos ligandos ocultos e do pH. A medição do cálcio ionizado é especialmente útil em situações, em que há uma alteração concorrente em vários desses parâmetros, nomeadamente insuficiência renal, hiperparatiroidismo, hiperproteinémia, alterações electrolíticas (Barber, 2006).

2.3.5.2.1 Medição

A medição do cálcio ionizado exacta é possível recorrendo a um sistema de eléctrodos selectivos de iões, que mede o potencial electroquímico dos iões de cálcio, reflectindo a sua actividade biológica, com o mínimo de interferência por parte de outros iões, proteínas ou hemólise (Barber, 2006).

Devido ao efeito do pH e da temperatura sobre o equilíbrio entre as três fracções, as amostras para a medição de cálcio ionizado devem ser manipuladas como se fosse realizar uma gasometria sanguínea, idealmente em ambiente anaeróbio e logo após a colheita. Se o sangue contacta com o ar, há uma diminuição do dióxido de carbono e um aumento do pH, o que conduz a um aumento do cálcio ligado a proteínas, com consequente diminuição do cálcio ionizado medido (Barber, 2006).

O tempo de garrote não tem interferência na medição de cálcio ao contrário do que se pensava anteriormente, não sendo essencial a ausência de garrote ou garrotes curtos para evitar alterações de cálcio (Andriolo et al., 2004; McMullan, Burns & Paterson, 1990)

Se não for possível realizar a medição no local, parece que se o soro canino é obtido, manipulado e guardado anaerobicamente, a concentração de cálcio pode ser medida de forma exacta, até 72 horas depois, a 4°C, ou 7 dias a – 10°C (Schenck, Chew & Brooks, 1995).

As fórmulas para corrigir as concentrações de cálcio ionizado face a alterações de pH estão desenvolvidas para humanos, não devendo ser utilizadas. Cada laboratório deve desenvolver as suas próprias fórmulas, para cada espécie. Apesar de não ser tão preciso como a medição anaeróbia, o uso destas fórmulas permite o envio de material para laboratórios externos (Schenck et al., 2006).

2.3.5.2.2 Valores de referência

Os valores de referência variam de laboratório para laboratório e com a técnica utilizada, recorrendo ao método de eléctrodos selectivos de iões, são aproximadamente 5.0 a 8.0 mg/dl ou 1,25 a 1,45 mmol/L em cães adultos (Schenck et al., 2006). A idade é um factor importante, podendo animais jovens possuir valores de concentração de cálcio maiores em 0,025 a 0,1 mmol/L que animais adultos (Barber, 2006).

Os valores normais devem ser estabelecidos por cada laboratório, tendo em conta vários factores, tais como, idade do paciente, tipo de amostra, analisador e técnica utilizada (Schenck et al., 2006).

2.3.5.3 Hormona da paratiróide

A PTH circula sobre a forma de hormona intacta (C1-84) e de vários fragmentos. Apenas a hormona da paratiróide intacta é fisiologicamente activa, contudo os fragmentos possuem um tempo de semi-vida maior e uma maior concentração plasmática (Barber, 2006). A medição da PTH deve ser realizada com plasma, recolhido em EDTA. Se for necessário

armazenar ou enviar as análises deve-se refrigerar ou congelar para evitar a degradação da hormona intacta. A hormona é estável durante 5 dias a 4°C até várias semanas a -20°C (Schenck et al., 2006; Teal, Reed, Stevens & Lamb, 2003). É importante que a recolha seja feita antes de iniciar tratamento para as alterações do cálcio, para determinar se a secreção é uma resposta apropriada (Barber, 2006).

O teste comercial usado para medir a PTH humana é válido para o uso em veterinária, devido à sequência da PTH ser homóloga entre as diferentes espécies. A medição faz-se por ensaio imunoradiométrico (*“Immuno radio metric assay”*, IRMA) que usa dois Ac específicos para o Ag a dosear. O teste actual mede principalmente a hormona intacta (C1-84), contudo também detecta fragmentos de maiores dimensões, nomeadamente a PTH - (7-84). Está actualmente a ser desenvolvido uma terceira geração de IRMA que mede apenas a PTH intacta, não detectando fragmentos (Barber, 2006).

2.3.5.4 Vitamina D e metabolitos

A medição de metabolitos da vitamina D é importante para o diagnóstico de alterações da homeostasia do cálcio. Nomeadamente, a medição do 25- hidroxivitamina D (calcidiol) e do 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol) são importantes para o diagnóstico de hipovitaminose D, hipervitaminose D e alterações renais (Schenck et al., 2006).

Os metabolitos mantêm-se estáveis se refrigerados ou congelados e desde que não sejam expostos à luz (Schenck et al., 2006). Os testes de radioimunoensaio amino específicos desenvolvidos para humanos podem ser utilizados em veterinária, visto que os metabolitos da vitamina D são idênticos quimicamente, independentemente da espécie (Hollis, 1997). O calcitriol encontra-se em concentrações mais elevadas em cães jovens e em crescimento (Meller, Kestenbaum, Yagil & Shany, 1984).

Concentrações de calcidiol são boas indicadores de ingestão e produção de vitamina D, permitindo diagnosticar hipo ou hipervitaminoses D. O calcitriol é utilizado para detectar erros genéticos do metabolismo da vitamina D. As diminuições da sua concentração podem indicar insuficiência renal e aumentos podem estar associados a hipercalcémias de causa neoplásica (Gerber, Hassig & Reush, 2003).

2.3.6 Hipocalcémia em UCI

A hipocalcémia é uma alteração electrolítica comum em pacientes humanos internados em unidades de cuidados intensivos, podendo atingir cerca de 88% dos pacientes internados (Zivin, Gooley, Zager & Ryan, 2001). A hipocalcémia foi associada a pacientes com queimaduras graves, sépsis, insuficiência renal, hipomagnesiémia, hipoalbuminémia, trauma

severo, transfusão sanguínea, rabdomiólise e pacientes sobre acção de alguns fármacos, por exemplo cimetidina e heparina (Chernow et al., 1982; Dickerson, 2005; Zaloga, 1992).

As causas da hipocalcémia sugerem ser multi-factoriais no entanto, os mecanismos pelos quais se desenvolvem a hipocalcémia continuam desconhecidos. Em pacientes com queimaduras foi sugerido que a hipocalcémia poderia estar associada a uma alteração da ligação do cálcio às proteínas. Nestes pacientes verificou-se ainda uma resposta incorrecta da paratiróide, mesmo na presença de hipocalcémia a concentração de PTH não aumentou (Lind et al., 2000; Szyfelbein, Drop & Martyn, 1981). Em situações de isquémia e sépsis a hipocalcémia surge devido à presença de citocinas que levam ao desenvolvimento de hipocalcémia (Lind et al., 2000). Contudo, no interior das células as concentrações de cálcio estão aumentadas. As células sobre *stress* perdem a capacidade de manter o gradiente iónico, o sódio é trocado por cálcio aumentando a concentração intracelular, o que inicia processos de destruição celular, aumentando as lesões celulares (Dong, Saikumar, Weinberg & Verkatachalem, 2006; Zaloga, 1992; Zaloga, 2000). Outras causas descritas incluem disfunção da paratiróide, supressão da secreção de PTH mediada por citocinas, deficiência da vitamina D, hipomagnesiémia, acumulação de cálcio intracelular e quelação do cálcio (Lopez, Rodriguez, Felsenfeld, Estepa & Aguilera-Tejero, 2003; Sayeed, 1996; Zaloga, 1992).

Em medicina humana a hipocalcémia está associada a maior tempo de internamento e a uma maior taxa de mortalidade, quando comparada com pacientes com normocalcémia, parecendo ter valor preditivo do resultado clínico (Chernow et al., 1982; Zaloga, 2000).

Em medicina veterinária a ocorrência de hipocalcémia está descrita em pacientes que sofrem terapias transfusionais com sangue total, hipoparatiroidismo, cães com paragem cardio-respiratória, pancreatite, *diabetes mellitus*, tetania puerperal, septicemia, endotoxémia em porcos e cavalos com enterocolites ou enterotoxémia (Holowaychuk & Martin, 2007; Holowaychuk, Hansen, DeFrancesco & Marks, 2009; Schenck & Chew, 2008; Blumenthal, Williams, Barbee, Watts & Gordon, 1999).

Num estudo provocou-se hemorragia severa e avaliou-se os níveis de cálcio, indicadores hemodinâmicos e a contractibilidade do miocárdio, durante a hemorragia e após administração de autotransfusão. Durante a hemorragia em todos os cães verificou-se uma diminuição da concentração de cálcio ionizado, diminuição da resistência arterial periférica e das funções do miocárdio. Estes valores continuaram a decrescer com a administração de sangue total pelo menos durante os vinte minutos iniciais (Blumenthal et al., 1999).

Nove cães foram submetidos a paragem cardíaca, nestes verificou-se que enquanto estavam em paragem cardíaca não houve diminuição do cálcio, mas cinco minutos após o

início das manobras de ressuscitação desenvolveu-se hipocalcémia que continuou a agravar-se até perfazer 20 minutos de manobras. No mesmo estudo observou-se uma subida de lactato concomitante, havendo uma correlação entre ambos os valores, podendo a diminuição de cálcio ser explicada pela formação de complexos do cálcio com o lactato (Cairns, Niemann, Pelikan & Sharma 1991). A hipocalcémia pode também ser causada por disfunções dos mecanismos de transporte iónico transcelular (Niemann & Cairns, 1999).

A hipocalcémia foi associada a pacientes com pancreatite. Num estudo envolvendo 46 gatos com pancreatite e 92 saudáveis, verificou-se uma diminuição do cálcio ionizado em 28 (61%) gatos com pancreatite. A concentração de cálcio ionizado foi menor nos gatos afectados (média: 1.07 mmol/L) do que nos gatos saudáveis (1.12 mmol/L). Dezanove gatos foram eutanaziados ou morreram (41%), estes possuíam uma concentração de cálcio ionizado média menor (1.00 mmol/L) que os gatos sobreviventes (1.12 mmol/L). Verificou-se com este estudo que a hipocalcémia é comum em gatos com pancreatite, estando associada a uma evolução negativa e a uma necessidade de tratamento mais agressivo (Kimmel, Washabau & Drobatz, 2001).

Pacientes com sépticémia possuem elevada frequência de hipocalcémia. Num estudo envolvendo 55 gatos com diagnóstico de peritonite séptica, 89% (49) tinham hipocalcémia no momento de diagnóstico e 93% em qualquer momento da hospitalização. Esta alteração electrolítica pode estar associada a uma estadia em internamento mais prolongada, mas não está, necessariamente associada a um pior prognóstico. No entanto, a não normalização do valor de cálcio durante a hospitalização é um indicador negativo de prognóstico (Kellett-Gregory, Boller, Brown & Silverstein, 2010). Um estudo semelhante realizado com 58 cães com sépsis, pacientes que apresentavam 2 ou mais sinais de resposta inflamatória sistémica associada a uma infecção documentada, verificou-se uma incidência menor de hipocalcémia (24%). Esse valor foi maior em pacientes que morreram (67%), ou sofreram eutanásia (26%), do que em pacientes que sobreviveram (15%). Os pacientes que faleceram possuíam hipocalcémias mais severas, com uma concentração de cálcio ionizado menor, do que os pacientes eutanasiados ou sobreviventes. A severidade da hipocalcémia esteve também associada a um tempo de hospitalização mais prolongado (Luschini, Fletcher & Schoeffler, 2010).

Num estudo, envolvendo 141 cães admitidos numa UCI, a incidência de hipocalcémia aquando da entrada foi de 16%, estando associada a maior tempo de permanência na UCI, não tendo, no entanto, demonstrado valor preditivo de mortalidade (Holowaychuk et al., 2009). Pacientes com hipocalcémia que não consigam corrigir a concentração de cálcio possuem pior prognóstico (Kellett-Gregory et al., 2010).

2.3.7 Hipocalcémia em traumatologia

Em medicina humana, trauma é uma das causas de hipocalcémia mais comum. O mecanismo pelo qual se desenvolve a hipocalcémia não está totalmente esclarecido, contudo, lesão muscular extensa pode resultar em acumulação de cálcio intracelular (Cherry et al., 2006).

A rabdomiólise é uma afecção caracterizada pela lesão muscular extensa, que pode ter múltiplas causas, não só, mas também de origem traumática. A lesão muscular nesta doença tem como principal consequência a acumulação de cálcio. O aumento da concentração intracelular de cálcio desenvolve-se devido a quatro mecanismos: 1) lesão directa da célula, que permite o influxo de sódio e cálcio para o citoplasma; 2) diminuição do ATP que condiciona uma diminuição do efluxo de cálcio ATP-dependente; 3) comprometimento da entrada de cálcio para os seus reservatórios naturais e 4) estimulação da troca entre Na^+ e Ca^{2+} . As elevadas concentrações de cálcio a nível intracelular conduzem a morte celular. A morte celular pode ocorrer, quer por esgotamento das reservas energéticas devido a contracções musculares persistentes (Rosa, Silva, Teixeira, Rodrigues & Araújo, 2005), quer por activação de processos enzimáticos que conduzem à destruição celular (Dong et al., 2006).

Um estudo refere que pacientes traumatizados com hipocalcémia, possuem lesões mais severas e uma maior frequência de desenvolvimento de paragem cardíaca quanto menor a concentração de cálcio (Vivien et al., 2005). O valor de cálcio medido aquando da entrada dos pacientes nas UCI é um factor de risco significativo associado a elevada mortalidade (Choi & Hwang, 2008), a um menor tempo até esta ocorrer e a hipotensão que necessita de terapêutica vasopressora. Possuindo maior valor preditivo de mortalidade que o *deficit* de base (Cherry et al., 2006).

Em medicina veterinária nenhum estudo publicado comprovou a ocorrência de hipocalcémia em pacientes traumatizados e as suas consequências.

2.3.8 Objectivos

O presente estudo pretende verificar a frequência de hipocalcémia nos cães traumatizados que dão entrada na UCI do HVC e determinar se está associado a um maior tempo de permanência internado e a sua capacidade preditiva de mortalidade. A escolha deste grupo de animais prende-se não só com os dados já apresentados anteriormente mas também com o facto de o trauma de origem diversa ser uma das causas mais comuns de urgência médica que dá entrada no HVC, nomeadamente atropelamentos, mordeduras, quedas, etc.

Para além disso, o estabelecimento de elementos preditivos, pode permitir criar, modelos e regras clínicas que podem melhorar as decisões clínicas e reduzir despesas desnecessárias (Stiell et al., 1994).

3. CAPÍTULO III – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 População em estudo

O presente estudo foi realizado durante um período de 7 meses, utilizando 72 cães que foram internados no Hospital Veterinário Central (Tabela 5). Os animais seleccionados para o estudo estiveram presentes na unidade de hospitalização e cuidados intensivos do HVC e foram avaliados por anamnese, exame físico, hematócrito, níveis de glucose, níveis de lactato, ionograma e gasometria.

Tabela 5. Amostra de animais envolvidos no estudo

N	Machos	Fêmeas	Idade (anos)	
			Mínimo	Máximo
72	40	32	1	8

3.2 Grupos em estudo

3.2.1 Formação e codificação dos grupos

De modo a cumprir os objectivos propostos, foram formados diferentes grupos de avaliação. Os animais foram organizados em dois grupos iniciais, tendo em conta a presença ou ausência de doença: o grupo de animais traumatizados e o grupo de animais não traumatizados. Para determinar o estudo da sobrevivência os animais foram sub-agrupados consoante a sua evolução. Formou-se uma terceira divisão entre animais com normocalcémia, hipocalcémia ligeira e hipocalcémia moderada/severa, para verificar a associação com a sobrevivência.

Tabela 6. Grupos de animais em estudo e sua codificação

Grupos de animais	Codificação
Grupo de animais não traumatizados	GNT
Grupo de animais traumatizados	GT
Grupo de animais sobreviventes	GTS
Grupo de animais não sobreviventes	GTNS
Grupo de animais com normocalcémia	GN
Grupo de animais com hipocalcémia ligeira	GHL
Grupo de animais com hipocalcémia moderada/severa	GHS

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

No que diz respeito aos critérios para inclusão de cada animal no respectivo grupo, estes foram diversos. O grupo de animais não traumatizados (GNT) foi utilizado como “grupo de controlo” para o presente estudo. Este grupo foi constituído por todos os animais saudáveis, não doentes e sem problemas declarados que se apresentavam com exame físico normal ou

sem alterações relevantes, nem sintomatologia. O hemograma e as bioquímicas apresentavam parâmetros normais para a espécie, sendo o único motivo de ingresso na clínica, para estes animais, a execução de cirurgias de conveniência, nomeadamente ovariohisterectomias (OVH) em fêmeas e/ou orquiectomias em machos. No grupo de animais traumatizados (GT) incluíram-se animais que entraram no HVC por doenças traumáticas, nomeadamente traumas por mordedura, atropelamentos, lacerações e quedas.

O grupo de sobreviventes (GTS) e não sobreviventes (GTNS) foi criado tendo em conta a sua evolução e respectivo resultado final, se o animal teve alta, se sofreu eutanásia ou se teve morte natural. Os animais que sofreram eutanásia foram incluídos, por se considerar que a opção pela eutanásia se deveu à gravidade das lesões, e não por causas monetárias. Dois dos animais sofreram eutanásia após paragem respiratória, o terceiro por apresentar alterações neurológicas graves.

A terceira divisão foi realizada tendo em conta o valor de cálcio ionizado medido no grupo de animais traumatizados. O primeiro sub-grupo inclui todos os pacientes com normocalcémia (GN), ou seja, com valores de cálcio dentro dos valores de referência 1.25 a 1.45 mmol/L. O segundo sub-grupo (GHL) engloba os animais com hipocalcémia ligeira, ou seja com valores de cálcio < 1.25 mmol/l e ≥ 1.19 mmol/L. No grupo de animais com hipocalcémia moderada ou severa (GHS) incluíram-se os animais com cálcio < 1.19 mmol/L.

Não houve nenhuma causa de exclusão por sexo. Os principais motivos para exclusão dos animais foram: idade inferior a um ano; medicação anterior à medição do cálcio, incluindo fluidoterapia e transfusões; doenças concomitantes não associadas ao trauma, como insuficiência renal, ausência de medição de cálcio por motivos técnicos ou monetários

3.3 Colheita de amostras e respectivos cuidados

De cada animal foi colhida uma amostra de sangue por punção venosa, nomeadamente na veia jugular, na veia cefálica e/ou safena (Imagem 1). A colheita foi efectuada na altura da admissão do animal e foi realizado independentemente da presença ou não de jejum alimentar.

A amostra de sangue foi recolhida por aspiração, num volume entre 1 a 5 ml, para uma seringa, e desta para seringas heparinizadas Blood Gas S-Monovette®, Sarstedt (Imagem 2), até completar 1 a 1,5 ml, removendo todas as bolhas para manter um ambiente anaeróbio, de modo a não alterar o pH.

Como o tempo de garrote não tem interferência na medição da concentração de cálcio não foi valorizado (Andriolo et al., 2004; McMullan et al., 1990). As amostras foram analisadas imediatamente, até 5 minutos após colheita, para evitar alterações associadas a aumentos do

pH, pois mesmo em amostras refrigeradas o pH aumentou significativamente após 3 horas (Szenci, Brydl & Bajcsy, 1991).

Imagem 1. Colheita de sangue na jugular

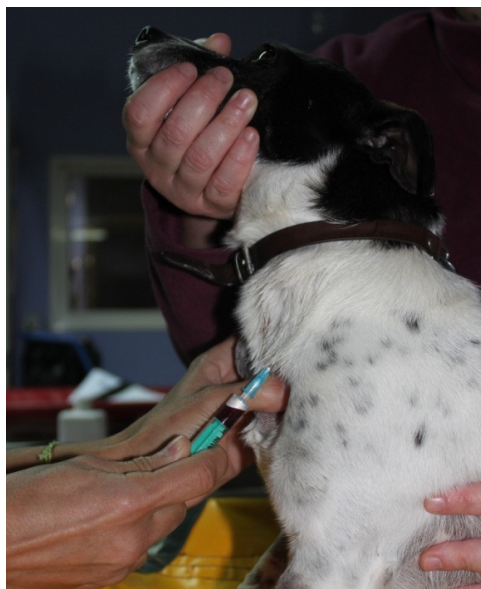


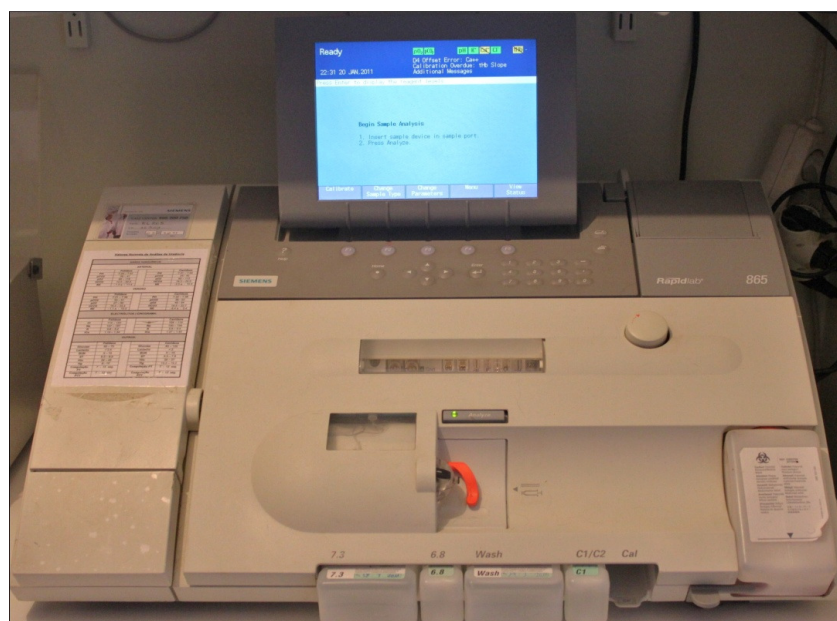
Imagem 2. Seringas heparinizadas



3.4 Método analítico

Após colheita de sangue, efectuou-se a medição do cálcio ionizado sérico utilizando-se como instrumento de medição Bayer Rapidlab 865 ® Siemens Medical Solutions (imagem 3).

Imagem 3. Aparelho utilizado para determinar o cálcio, Rapidlab 865 ®



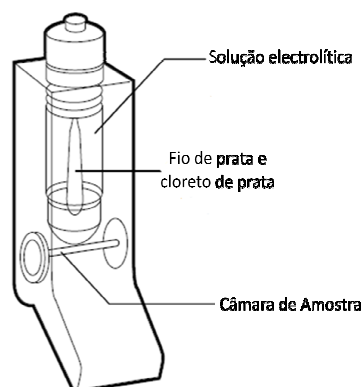
Este aparelho mede o cálcio pelo método ISE, eléctrodo ião-selectivo, possuindo um sensor com uma membrana altamente selectiva para o cálcio (Figura 5). O sensor do cálcio é meia

célula que combinada com o sensor externo de referência forma uma célula inteira. O sensor contém fio de prata e de cloreto de prata numa solução electrolítica com uma concentração fixa de Ca^{2+} . A separar esta solução da amostra existe uma membrana de cloreto de polivinil. Quando a amostra contacta com a membrana os iões de cálcio interagem com a membrana e desenvolve-se um potencial de membrana. Este é comparado com o potencial constante que se desenvolve com a solução conhecida. A medição é proporcional à concentração de cálcio na amostra (Bayer Corporation, 2000).

O aparelho tem uma precisão de $\pm 0,008$ a $\pm 0,014$ mmol/L para valores compreendidos entre 0,69 a 1,66 mmol/L. E faz calibrações de 30 em 30 minutos (Bayer Corporation, 2000)

Para além da medição do cálcio e outros iões, o aparelho mede simultaneamente o pH, o que é importante para o diagnóstico. No entanto, para o estudo em questão não se usou o cálcio corrigido para o pH, por não estarem desenvolvidas fórmulas adaptadas à espécie (Refsal, Provencher-Bolliger, Chaham & Nachreiner, 2001). O resultado de cálcio apresentado aparece sob a forma de mmol/L.

Figura 6. Sensor para medição de cálcio. (Adaptado de Bayer Corporation, 2000)



3.5 Valores de referência

Os valores de referência que foram assumidos no presente estudo são 1.25 a 1.45.mmol/L. Estes são os valores utilizados pelo corpo clínico do HVC e também, são aqueles que mais se enquadram ou se aproximam dos intervalos referidos por outros autores como normais para a espécie clínica (Schenck et al., 2006; Schenck & Chew, 2008). Os valores foram determinados englobando através de análise estatística de dados observados em pacientes saudáveis que se apresentaram para vacina ou para outros procedimentos de rotina.

3.6 Análise estatística

Os dados foram registados e inseridos em programas informáticos para processamento estatístico. O processamento, edição e codificação dos dados foram efectuados no programa

Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Office - Microsoft Corporation ©, USA), a análise estatística foi realizada usando SPSS Statistics 17.0 (IBM® Company, Chicago, USA).

A caracterização da amostra foi realizada recorrendo a métodos de estatística descritiva, calculou-se a média aritmética, a mediana, a moda e o desvio padrão (Guimarães & Cabral, 2007a). Realizou-se o estudo da análise de variância para comparar os dados dos vários grupos. Quando se verificou que os dados contrariavam fortemente a hipótese de normalidade ou igualdade da variância, recorreu-se ao uso de técnicas não paramétricas para fazer a comparação de médias entre os diferentes grupos, nomeadamente o teste de Kruskal-Wallis (Guimarães & Cabral, 2007b). Se o pressuposto da homogeneidade de variâncias se confirmou, utilizou-se o teste ANOVA (Guimarães & Cabral, 2007d). Foi realizado um teste de correlação entre a concentração de cálcio e os dias de internamento, para tal usou-se o teste de Pearson, que compara duas variáveis com distribuição próxima do normal (Guimarães & Cabral, 2007b). A comparação dos grupos GN, GHM e GHS, por serem variáveis nominais, foi feita recorrendo ao teste do Qui-quadrado (Guimarães & Cabral, 2007d).

4. CAPÍTULO IV – RESULTADOS

4.1 Avaliação da concentração de cálcio ionizado em cães não traumatizados

No grupo de cães não traumatizados estão incluídos 11 pacientes, na sua maioria fêmeas 73% que vieram para ovariectomia. Os pacientes têm idades compreendidas entre 1 e 4 anos, média de idades 1.73 ± 1.10 (Tabela 7). A maioria dos pacientes, 81%, é sem raça definida, havendo um cão rottweiler, um boxer e um pastor alemão.

Os pacientes incluídos neste grupo apresentaram um exame físico normal, hemograma e análises bioquímicas gerais compatíveis com os parâmetros de referência para a espécie. Este grupo é designado como grupo de animais não traumatizados (GNT), sendo utilizado como “grupo de controlo” durante o presente trabalho.

Tabela 7. Amostra de animais no grupo de cães não traumatizados (GNT)

N	Machos	Fêmeas	Idade (anos)		
			Mínimo	Média±DP	Máximo
11	3	8	1	1.73 ± 1.10	4

DP – Desvio padrão

A concentração de cálcio, nestes animais, está compreendida entre 1.29 e 1.48 mmol/L, com média de 1.37 mmol/L. Se compararmos estes valores com os valores de referência utilizados, 1.25 a 1.45 mmol/L, verificamos que o valor máximo medido ultrapassa ligeiramente o máximo aceite como normal, no entanto quando utilizamos o intervalo de confiança verificamos que o limite superior está contido nos valores aceites como referência neste estudo. Os dados estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8. Perfil dos valores de cálcio ionizado na amostra de GNT

N	Média mmol/L	Mínimo mmol/L	Máximo mmol/L	Mediana mmol/L	DP	CV	IC 95% (mmol/L)	
							Limite inferior	Limite superior
11	1.37	1.29	1.48	1.39	0.06	4.38%	1.33	1.41

DP – Desvio padrão | CV – Coeficiente de variação | IC 95% – Intervalo de confiança de 95%

4.2 Avaliação da concentração de cálcio ionizado em cães traumatizados

Incluíram-se 61 pacientes no grupo de animais traumatizados, 47 (77%) cães sobreviveram, pelo menos até à alta clínica, 14 (23%) faleceram, dos quais 3 sofreram eutanásia e 11 morreram no decurso das lesões. Verificou-se uma ligeira predominância de machos (61%). Os cães traumatizados tinham idades compreendidas entre 1 e 8 anos, média 3.26 ± 1.86 anos. A causa de trauma mais comum foi atropelamento (51%), seguida de mordedura (36%), quedas (5%) e outras (8%), que incluí, por exemplo, lacerações em redes e queimaduras (Gráfico 5).

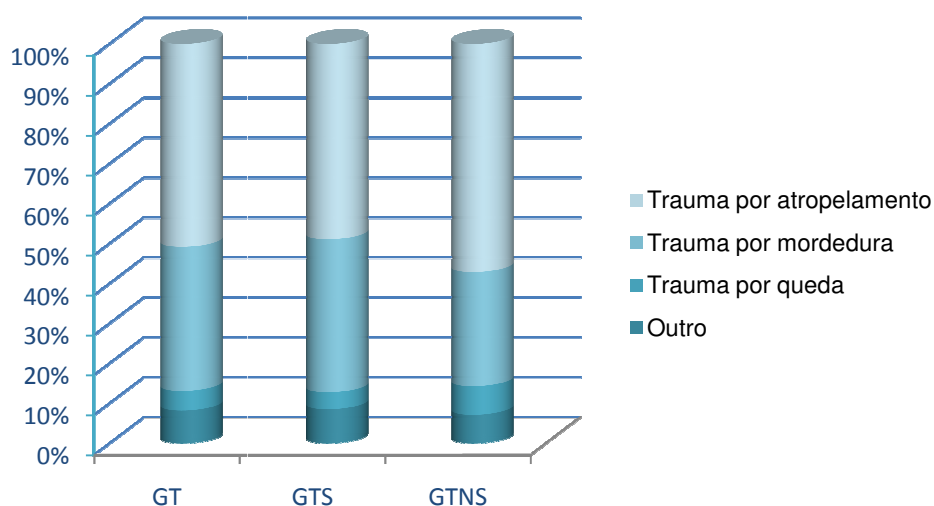
Quando se compara os dados dos dois subgrupos verificam-se algumas diferenças. Existe uma maior predominância de machos no grupo dos não sobreviventes, 71%, do que no grupo de cães traumatizados sobreviventes, 57%. Em relação à idade as diferenças não são significativas, como se pode ver na Tabela 9, o mesmo se verifica em relação à causa (Gráfico 5).

Tabela 9. Amostra de animais no grupo de cães traumatizados

Grupo e Subgrupo	N	Machos	Fêmeas	Idade (anos)		
				Mínimo	Média±DP	Máximo
GT	61	37	24	1	3.26 ± 1.86	8
GTS	47	27	20	1	3.11 ± 1.75	7
GTNS	14	10	4	1	3.79 ± 2.19	8

DP – Desvio padrão

Gráfico 5. Distribuição dos grupos GT, GTS e GTNS por tipo de trauma



No grupo dos pacientes traumatizados não se observou nenhum paciente com hipercalcemia, a frequência de hipocalcemia no grupo de animais traumatizados, GT, foi 44%. Todos os pacientes incluídos no GTNS estavam hipocalcêmicos no momento de internamento, sendo que, mesmo em número absoluto, a hipocalcemia foi mais comum neste grupo. No grupo de traumatizados sobreviventes 28% estavam com hipocalcemia (Tabela 10).

Tabela 10. Frequência hipocalcemia, normocalcemia e hipercalcemia em GT, GTS e GTNS

	Hipocalcemia	Normocalcemia	Hipercalcemia
GT	27 (44%)	34 (56%)	0
GTS	13 (28%)	34 (72%)	0
GTNS	14 (100%)	0	0

4.2.1 Comparação da concentração de cálcio ionizado de GT com GNT

Comparando os dados da análise estatística observam-se grandes diferenças entre as médias, 1.24 mmol/L no GT e 1.37 mmol/L no GNT. Estas diferenças tornam-se mais significativas se compararmos os IC 95%, podendo verificar-se que o limite superior do IC 95%, 1.27 mmol/L, é menor que o limite inferior do IC do grupo controlo, 1.33 mmol/L (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação da análise estatística entre GNT e GT

Grupo e Subgrupo	N	Média mmol/L	Mínimo mmol/L	Máximo mmol/L	Mediana mmol/L	DP	CV	IC 95% (mmol/L)	
								Limite inferior	Limite superior
GT	61	1.24	0.89	1.43	1.27	0.14	11.29%	1.20	1.27
GNT	11	1.37	1.29	1.48	1.39	0.06	4.38%	1.33	1.41

DP – Desvio padrão | CV – Coeficiente de variação | IC 95% – Intervalo de confiança de 95%

De forma a determinar se o princípio de normalidade ou igualdade da variância se verificava foi realizado o teste de Levene, por ser um dos mais robustos face à violação do pressuposto da normalidade e um dos mais potentes para testar a homogeneidade de variâncias (Guimarães & Cabral, 2007a). Para os dados dos dois grupos em estudo o teste apresentou um $p < 0.05$ (Tabela 12), o que indica que significa que as variâncias das 2 amostras diferem significativamente, tendo por isso, efectuado de seguida um teste Kruskal-Wallis.

Após a análise do teste podemos concluir que existem diferenças significativas ($p < 0.01$) entre os dados de ambos os grupos (Tabela 13).

Tabela 12. Resultado do teste de Levene para os grupos GT e GNT

Teste de Levene	df1	df2	Sig
5.671	1	70	0.020

df – Grau de liberdade | sig. – Significância

Tabela 13. Resultado do teste Kruskal-Wallis

Teste Kruskal-Wallis	
df	1
Sig.	0.001

df – Grau de liberdade | sig. – Significância

4.2.2 Comparação da concentração de cálcio ionizado entre GTS e GTNS

Comparando a análise estatística de ambos os grupos verificamos diferenças significativas entre as médias, sendo que a média de cálcio ionizado no GTNS é muito inferior à dos animais traumatizados sobreviventes, cuja média está dentro dos valores de referência. As mesmas diferenças são visíveis quando se compara os IC 95% (Tabela 14).

Tabela 14. Comparação da análise estatística entre GTS e GTNS

Grupo e Subgrupo	N	Média mmol/L	Mínimo mmol/L	Máximo mmol/L	Mediana mmol/L	DP	CV	IC 95% (mmol/L)	
								Limite inferior	Limite superior
GTS	47	1.30	1.10	1.43	1.30	0.08	6.15%	1.27	1.32
GTNS	14	1.04	0.89	1.19	1.04	0.09	8.65%	0.98	1.09

DP – Desvio padrão | CV – Coeficiente de variação | IC 95% – Intervalo de confiança de 95%

Para se proceder à comparação dos dois grupos, tal como anteriormente, realizou-se o teste de Levene. No entanto neste caso a significância confirmou a hipótese de normalidade ou igualdade da variância $p > 0.05$. Dessa forma procedeu-se a um teste one-way ANOVA (Tabela 15).

O resultado do teste permite-nos concluir que existem diferenças muito significativas ($p < 0.001$) entre os dados de ambos os grupos (Tabela 16).

Tabela 15. Resultado do teste de Levene para os grupos GT e GNT

Teste de Levene	df1	df2	Sig
0.3374	1	59	0.543

df – Grau de liberdade | sig. – Significância

Tabela 16. Resultado do teste one-way ANOVA

	Soma dos quadrados	df	Média dos quadrados	F	Sig.
Ente Grupos	0.716	1	0.716	99.302	0.000
Dentro dos Grupos	0.425	59	0.007		
Total	1.141	60			

df – Grau de liberdade | sig. – Significância | F – Razão das médias

4.2.3 Correlação entre o cálcio ionizado e os dias de internamento no GTS

A dispersão dos valores de cálcio medidos no GTS, foi baixa, tendo apresentado um coeficiente de variância ($< 10\%$), como se pode observar na tabela 14.

Para o grupo de animais traumatizados contabilizaram-se os dias de internamento, de modo a determinar a relação do cálcio ionizado com a morbidade em pacientes traumatizados. Foi realizado o teste de correlação de Pearson que calcula o grau de associação entre pares de variáveis.

A correlação foi moderada [0.5-0.75] como se pode verificar nos dados da Tabela 17.

Tabela 17. Resultado do teste de Pearson

		Cálcio
Tempo até alta clínica	Coeficiente de correlação	-0.579
	Sig.	0.000
	N	47

sig. – Significância | N – número de dados

4.2.4 Avaliação da sobrevivência nos sub-grupos GN, GHM e GHS

Os animais traumatizados foram divididos em três grupos tendo em conta a concentração de cálcio. Verificou-se a sobrevivência nesses grupos e obtiveram-se os dados que podemos observar na Tabela 18.

Dos 17 pacientes com hipocalcémia moderada/severa observou-se que a maioria, 13, faleceu ou sofreram eutanásia. O inverso ocorreu com os elementos do grupo com hipocalcémia ligeira, com 90 % dos pacientes a sobreviver até à alta clínica. Todos os pacientes traumatizados com normocalcémia sobreviveram.

Tabela 18. Tabela de frequências de cães incluídos nos subgrupos GN, GHM e GHS

	GN	GHL	GHS	Total.
GTNS	0	1 (1.6%)	13 (21.3%)	14 (22.9%)
GTS	34 (55.7%)	9 (14.8%)	4 (6.6%)	47 (77.1%)
Total	34 (55.7%)	10 (16.4)	17 (27.9%)	61 (100%)

Como a sobrevivência é uma variável nominal, a comparação dos três grupos têm de ser efectuada realizando um teste de Qui-quadrado. Neste podemos verificar que as diferenças são muito significativas, $p < 0.001$ (Tabela 19).

Tabela 19. Teste Qui-quadrado dos sub-grupos GN, GHM e GHS

	Value	df	Sig
Qui-quadrado	38.613	2	0.000
N de casos válidos	61		

df – Grau de liberdade | sig. – Significância

4.3 Avaliação do pH medido e sua relação com o cálcio ionizado

A percentagem de ocorrência de alterações de pH foi mais comum dentro do GTNS, com oito dos catorze cães (57%), a possuírem alterações. Nos outros grupos as percentagens são menores 25% e 27%, em GTS e GNT, respectivamente.

Tabela 20. Frequência da ocorrência de alterações de pH por grupo

	Acidose	Alcalose	pH normal	Total
GNT	2	1	8	11
GT				
GTS	6	6	35	47
GTNS	6	2	6	14
Total	14	9	49	72

Realizou-se uma análise estatística da relação ente cálcio e o pH, tendo-se verificado que a única diferença significativa ocorreu a nível da média de cálcio dos pacientes com acidose, que foi ligeiramente inferior, quando comparada com os outros grupos.

Tabela 21. Análise estatística da relação entre cálcio e o pH

Subgrupos	N	Cálcio ionizado (mmol/L)		
		Mínimo	Média±DP	Máximo
Alcalose	9	0.90	1.26 ± 0.18	1.42
Acidose	14	0.89	1.15 ± 0.16	1.42
pH normal	47	0.98	1.29 ± 0.18	1.48

DP – Desvio padrão

5. CAPÍTULO V – DISCUSSÃO

Trauma é a causa de morte mais comum em jovens nos países desenvolvidos (Vivien et al., 2005), para melhorar a qualidade da assistência médica têm se feito uso de indicadores de mortalidade. A idade, a gravidade das lesões, excesso de base e o lactato são usados como indicadores para a gravidade do trauma e possuem importante valor de prognóstico. Contudo, apesar da utilidade dos indicadores descritos como indicadores de hipoprefusão e mortalidade, continua a haver necessidade de identificar indicadores fiáveis e reproduzíveis, com capacidade de reflectir alterações intracelulares (Cherry et al., 2006).

O cálcio ionizado possui um elevado potencial para poder ser usado com indicador de prognóstico (Choi & Hwang, 2008). É um catião bivalente ubíquo, é o catião mais abundante nos mamíferos, desempenha funções celulares essenciais e é altamente controlado através de mecanismos homeostáticos muito rígidos (Ariyan & Sosa, 2004; Choi & Hwang, 2008). Alterações do cálcio intracelular conduzem a perda de funcionalidade e a morte tecidual (Rosa et al., 2005).

Apesar do cálcio como indicador de mortalidade e morbilidade em medicina veterinária, não ter uma base tão grande em termos de material reportado, os dados de medicina humana, reportam que a hipocalcemia é uma alteração comum em pacientes traumatizados, podendo afectar 74 % dos pacientes (Vivien et al., 2005), tendo demonstrado correlação com a mortalidade (Cherry et al., 2006; Choi & Hwang, 2008).

O cálcio sérico existe sobre três formas, ionizado (50%), ligado a proteínas, principalmente albumina (40%) e complexado com aniões (10%), no entanto só o cálcio ionizado é fisiologicamente activo (Zaloga, 2000). Por essa razão e porque o cálcio total não permite determinar correctamente os níveis de cálcio em pacientes críticos, mesmo usando fórmulas ajustadas (Schenck & Chew, 2005; Slomp et al., 2003) no corrente estudo optou-se pela utilização da medição do cálcio ionizado.

Foram recolhidas amostras sanguíneas em 72 animais da espécie *Canis familiaris*. Os dados de cada animal foram agrupados em dois grupos, no grupo controlo, GNT, incluíram-se 11 animais e no grupo de animais traumatizados, 61. Os principais motivos para exclusão dos animais foram: idade inferior a um ano, por se ter verificado que estes animais apresentam valores fisiológicos de cálcio mais elevados; medicação anterior à medição do cálcio, incluindo fluidoterapia e transfusões, por poderem conduzir a hemodiluição ou poderem actuar como quelantes de cálcio; doenças concomitantes, como insuficiência renal, por poderem estes animais apresentar valores de cálcio alterados por factores não associados ao trauma. Amostras de sangue não correctamente processadas, nomeadamente em que o intervalo de tempo entre a recolha, processamento e leitura da amostra foi superior a 5 minutos, foram

excluídas. Não tendo sido motivos de exclusão quaisquer factores relacionados com a sexo, raça e/ou gravidade da doença.

No presente estudo as diferentes avaliações da concentração de cálcio ionizado visavam, essencialmente, detectar diferenças entre os níveis de cálcio nos diferentes grupos de trabalho formados e os valores de referência.

Inicialmente comparou-se os valores do grupo controlo com os valores de referência, tendo-se verificado que os valores calculados do intervalo de confiança 95% estão contidos nos valores de referência, não existindo diferenças significativas. Só um valor não estava dentro dos valores normais, tendo o paciente apresentado 1.48 mmol/L (valores de referência 1.25 a 1.45 mmol/L). O paciente era um animal jovem, 1 ano e um mês de idade, de uma raça gigante, Rottweiler, sendo que o cálcio ligeiramente aumentado possa estar associado ao desenvolvimento ósseo, que em animais jovens pode aumentar a concentração de cálcio em 0,025 a 0,1 mmol/L que animais adultos (Barber, 2006).

Em relação ao grupo em estudo, o grupo de animais traumatizados, verificou-se uma frequência de hipocalcémia de 44%. Este valor varia bastante em medicina humana, podendo ir de 23% (Cherry et al., 2006), a 74% (Vivien et al., 2005) ou 97% (Choi & Hwang, 2008). A população varia muito nos três estudos, bem como os intervalos de referência utilizados, o que pode explicar a grande variação da frequência de hipocalcémia. Nenhum estudo em medicina veterinária calculou, correctamente, a frequência em animais traumatizados. Holowaychuk, et al. (2009), incluiu 13 cães traumatizados num estudo sobre animais em UCI, nenhum possuía alterações a nível do cálcio, contudo estamos a falar de uma população estreita, pois muitos animais foram excluídos, por terem sido tratados/medicados inicialmente nas urgências. Os estudos publicados sobre hipocalcémia noutras doenças indicam que é mais comum em gatos com pancreatite, 61% (Kimmel et al., 2001), ou septicemia, 89% (Kellett-Gregory et al., 2010). Tendo provado ser menos frequente em cães, podendo atingir 16% em cães internados em UCI (Holowaychuk et al., 2007) ou 24% em pacientes com sinais de sépsis (Luschini et al., 2010).

Comparou-se ambos os grupos, GNT e GT, verificando-se diferenças entre as suas médias e os intervalos de confiança 95%. O limite superior do IC 95%, 1.27 mmol/L, é menor que o limite inferior do IC do grupo controlo, 1.33 mmol/L, o que indica que o valor de cálcio foi menor nos animais traumatizados. A comparação das médias através do teste Kruskal-Wallis mostrou haver alterações significativas $p < 0.01$, o que indica que, independentemente da gravidade da lesão, traumatismos conduzem à diminuição da concentração sérica de cálcio. O mecanismo pelo qual se desenvolve a hipocalcémia não está totalmente esclarecido, podendo

dever-se à lesão muscular extensa, que leva ao depósito de cálcio a nível intracelular (Cherry et al., 2006).

Os animais do grupo dos pacientes traumatizados, foi subdividido em dois subgrupos tendo em conta a evolução clínica, o grupo de animais traumatizados não sobreviventes (n=14) e o grupo de animais traumatizados sobreviventes (n=47). A média do GTNS é inferior à do GTS, respectivamente, 1.04 e 1.30 mmol/L. Comparando os IC 95%, verifica-se que o limite superior do IC 95% do GTNS, 1.09 mmol/L, é menor que o limite inferior do IC 95% do GTS, 1.27 mmol/L. A comparação das médias realizada permite-nos concluir que existem diferenças muito significativas ($p < 0.001$) entre os dados de ambos os grupos.

Os dados indicam que a concentração de cálcio é menor nos animais não sobreviventes, estando de acordo com os estudos em medicina humana. Choi & Hwang (2008) num estudo com pacientes traumatizados verificou diferenças significativas entre as concentrações de ambos os grupos $p = 0.035$, contudo as diferenças foram menores que no corrente estudo.

A associação do cálcio com a morbilidade dos pacientes traumatizados foi realizada calculando a correlação entre os dias de internamento e a concentração de cálcio ionizado. A correlação calculada ($r = [0.579]$) foi moderada, isto pode indicar que existem outros factores associados. Por exemplo, os dias de internamento podem ter sido inflacionados em alguns pacientes que necessitaram de cirurgia, uma vez que o serviço de cirurgia só funciona ao fim-de-semana em situações urgentes.

Para determinar a associação de hipocalcémia com a taxa de sobrevivência dividiram-se os pacientes traumatizados em três grupos de acordo com a concentração de cálcio. No grupo de pacientes normocalcémicos, incluíram-se os animais com concentrações de cálcio dentro dos valores de referência. Os pacientes com hipocalcémia ligeira, incluiu todos os animais com cálcio menor que 1.25 mmol/L e maior que 1.19 mmol/L, valor a partir do qual se podem notar alterações a nível da resistência periférica sanguínea e de ECG. Os pacientes com hipocalcemia severa incluíam todos os cães com cálcio menor que 0.8 mmol/L, valor a partir do qual os animais apresentam sintomatologia, no entanto apenas um animal apresentava valores dentro desses limites, tendo-se optado, para facilitar o tratamento estatístico, agrupar os animais no grupo de animais com hipocalcemia moderada/severa. Verificou-se que a taxa de sobrevivência no GN foi 100%, 90% no GHL e 24% no grupo com GHS. Estes dados indicam que hipocalcemias marcadas estão associadas a taxas de mortalidade mais elevadas, tendo se evidenciado diferenças muito significativas entre os diversos grupos, $p < 0.001$.

O pH pode influenciar a concentração de cálcio ionizado medido, podendo alterar a validade dos dados recolhidos. E apesar de os dados não terem sido calibrados para o pH ambos os valores foram medidos para todos os animais. A maioria dos pacientes, 68%, apresentou

valores de pH, dentro dos valores de referência (1.32 a 1.39). O GTNS possui uma maior incidência de alterações de pH, principalmente acidose, que os restantes grupos. Comparando as médias dos três grupos, pacientes com alcalose, acidose ou pH normal, verificaram-se alterações significativas apenas nos pacientes com acidose. Estes apresentaram valores médio menores de cálcio, o que contraria o esperado, uma vez que a acidose reduz a ligação do cálcio com as proteínas, aumentando o valor de cálcio ionizado medido. Contudo o mesmo facto foi referido por Cherry (2006), que verificou uma maior incidência de *deficit* de base nos pacientes com hipocalcemia.

Em suma o cálcio ionizado medido no momento de entrada pode ser útil na avaliação da extensão e gravidade de afecções traumáticas permitindo o estabelecimento de um prognóstico em relação ao desenvolvimento clínico dos pacientes (Cherry et al., 2006; Choi & Hwang, 2008; Vivien et al., 2005).

6. CAPÍTULO VI – CONCLUSÃO

Tomando como base a experiência adquirida durante a realização deste trabalho e tendo em consideração todos os resultados obtidos, pode ser concluído o seguinte:

- A medição de cálcio ionizada é fácil e pode ser efectuada por rotina em hospitais e clínicas veterinárias.
- Hipocalcémia é uma alteração electrolítica comum, com uma taxa de frequência elevada em pacientes traumatizados.
- O uso do cálcio ionizado pode ser de grande valor na prática clínica e, dada a dinâmica do organismo, a sua simples interpretação pode dar bastantes informações relativamente à correcta funcionalidade do organismo e respectivo metabolismo.
- Existem diferenças nos valores de cálcio ionizado entre cães doentes e não doentes, independentemente da gravidade da lesão, verificando-se que afecções traumáticas conduzem à diminuição da concentração sérica de cálcio.
- Em termos de sobrevivência, cães não sobreviventes manifestaram valores médios de cálcio ionizado inferiores quando comparados com animais sobreviventes. Daí que animais com valores de hipocalcémia menores apresentaram pior evolução e consequentemente pior prognóstico. A taxa de sobrevivência foi maior nos animais normocalcémicos ou com hipocalcemias ligeiras, do que no grupo com hipocalcemia moderada/severa.
- Verificou-se uma correlação moderada entre o cálcio ionizado e os dias de internamento.
- A associação do cálcio ionizado com o pH foi diferente do inicialmente esperado. Os pacientes com lesões mais severas apresentaram valores de pH e concentrações de cálcio menores.

Em suma, os níveis de cálcio ionizado têm valor em termos de prognóstico, essencialmente na avaliação do grau de morbilidade do animal e na sua sobrevivência. Os animais com níveis cálcio ionizado menores tenderam a não sobreviver, ou a apresentar um prognóstico mais reservado.

7. CAPÍTULO VI – PERSPECTIVAS FUTURAS

Tendo em conta os dados recolhidos com o corrente estudo o cálcio parece possuir potencial como indicador de prognóstico em medicina veterinária, contudo os dados devem ser confirmados com uma população maior e numa população diferente, para determinar se possui capacidade de reproductibilidade. Pois só dessa forma os dados podem ser generalizados (Randolph, Guyatt, Calvin, Doig & Richardson, 1998).

Luschini et al (2010) associou a duração da hipocalcémia em cães com septicemia a um pior prognóstico, seria importante verificar se o mesmo ocorre em cães traumatizados.

Este estudo não teve como objectivo determinar se o tratamento da hipocalcémia melhora a sobrevivência e os estudos publicados são ambíguos. Em situações de septicemia ou isquémia do miocárdio a administração de gluconato de cálcio, pode conduzir ao depósito de cálcio a nível tecidual agravando a morte celular (Carlstedt et al., 2000). Outros estudos indicam que pode melhorar a contractibilidade do miocárdio e aumentar as pressões arteriais (Cherry et al., 2006; Vincent, Bredas, Jankowski & Kahn, 1995). Não há dados em medicina veterinária sobre o tratamento de hipocalcemia sub-clínica, estando apenas indicado o tratamento de animais com sintomatologia (Barber, 2006).

8. CAPÍTULO VII – BIBLIOGRAFIA

- Andriolo, A., Moreira, S. R., Silva, L. A., Carvalho, A. B., Vieira, J. G., Ghiringhello, M. T. & Yara, J. (2004). Cálcio ionizado no soro: estimativa do intervalo de referência e condições de coleta. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* , 40, pp. 85-89.
- Ariyan, C. E. & Ann Sosa, J. (2004). Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Critical Care Medicine* , Vol.32, No.4, pp. S146-S155.
- Babayigit, A., Dirik, E., Bober, E. & Cakmaci, H. (2006). Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatric Neurology* , 35, pp. 177-181.
- Barber, P. J. (2006). Investigación de la hipercalcemia y la hipocalcemia. In C. T. Mooney, M. E. Peterson, & U. PRESS (Ed.), *Manual de endocrinología en pequeños animales* (pp. 39-61). Barcelona, Espanha: Ediciones S.
- Bayer Corporation (2000). *Operator's manual*.
- Berridge, M. J., Bootman, M. D. & Roderick, H. L. (2003). Calcium signalling: dynamics homeostasis and remodelling. *Nature reviews - Molecular cell Biology* , 4, pp. 517-529.
- Blaustein, M. P. & Lederer, W. J. (1999). Sodium/ Calcium Exchange: Its Physiological Implications. *Physiological reviews* , 79, pp. 763-854.
- Blumenthal, S. R., Williams, T. C., Barbee, R. W., Watts, J. A., & Gordon, B. E. (1999). Effects of Citrated Whole Blood Transfusion in Response to Hemorrhage. *Laboratory Animal Science* , 49, pp. 411-417.
- Breslau, N. A. (2000). Calcium Homeostasis. In J. E. Griffin, & S. R. Ojeda, *Textbook of endocrine physiology* (4ª Edição ed., pp. 357-392). USA: Oxford university press.
- Brown, E. M., Pollak, M., Seidman, C. E., Seidman, J., Chou, Y.H., Riccardi, D. & Hebert, S. C. (1995). Calcium ion sensing cell surface receptors. *New England Journal Medicine*, vol.333, pp. 234-240.
- Cairns, C. B., Niemann, J., Pelikan., P. C. & Sharma, J. (1991). Ionized hypocalcemia during prolonged cardiac arrest and closed-chest CPR in a canine model. *Annals of Emergency Model* , 20, pp. 1178-1182.
- Carlstedt, F., Erikson, M., Kilski, R., Larsson, A. & Lind, L. (2000). Hypocaloxemic shock: effects of calcium administration during porcine endotoxemia. *Critical Care Medicine* , 28, pp. 2909-2914.
- Chernow, B., Zaloga, G., McFadden, E., Clapper, M., Kotler, M. & Barton, M.. (1982). Hypocalcemia in critically ill patients. *Critical Care Medicine* , 10, pp. 845-851.

- Cherry, R. A., Bradburn, E., Carney, D. E., Shaffer, M. L., Gabbay, R. A., & Cooney, R. N. (2006). Do early ionized calcium levels really matter in trauma patients? *The Journal of Trauma* , pp. 774-779.
- Chew, D. J., Nagode, L. A. & Schenk, P. A. (2009). Treatment of hypoparathyroidism. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds), *Kirk's current veterinary therapy xvi* (14 ed., pp. 241-247). St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier.
- Choi, Y. C. & Hwang, S. Y. (2008). The value of initial ionized calcium as a predictor of mortality and triage tool in adult trauma patients. *Journal of Korean Medicine Science*; vol.23 , pp. 700-705.
- Cornejo, L. & Gaynor, A. R. (2002). Disorders of calcium I: calcium metabolism and hypercalcemia. In R. J. Murtaugh, J. E. Rush, E. Rozanski, J. N. Ross, & N. Dhupa, *Critical Care* (pp. 14-15). Jackson, USA: Teton NewMedia.
- DeLay, J. & Laing, J. (2002). Nutritional osteodystrophy in puppies fed a BARF diet. *AHL Newsletter* , 6, p. 23.
- Dickerson, R. N. (2005). Treatment of acute hypocalcemia in critically ill multiple-trauma patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* , pp. 436-441.
- Dong, Z., Saikumar, P., Weinberg, J. M. & Venkatachalam, M. A. (2006). Calcium in cell injury and death. *Annual review of pathology: mechanisms of disease* , 1, pp. 405-434.
- Fraser, D., Jones, G. & Kooh, S. W. (1987). Calcium and phosphate metabolism. In N. Tietz (Ed.), *Fundamentals of clinical chemistry* (pp. 705-728). Philadelphia: Wb Saunders.
- Friedman, P. A. & Bushinsky, D. A. (1999). Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin Nephrol* , 19, pp. 551-556.
- Gerber, B., Hässig, M. & Reusch, C. E. (2003). Serum concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research* , 64, pp. 1161-1166.
- Guimarães, R. & Cabral, J. (2007a). Análise de variância. In R. Guimarães, & J. Cabral, *Estatística* (2ª Edição ed.). (pp. 303-342). Lisboa, Portugal: McGraw-Hill.
- Guimarães, R. & Cabral, J. (2007b). Covariância e correlação. In R. Guimarães, & J. Cabral, *Estatística* (2ª Edição ed.). (pp. 103-105). Lisboa, Portugal: McGraw-Hill.
- Guimarães, R. & Cabral, J. (2007c). Estatística descritiva. In R. Guimarães, & J. Cabral, *Estatística* (2ª Edição ed.). (pp. 9-44). Lisboa, Portugal: McGraw-Hill.
- Guimarães, R. & Cabral, J. (2007d). Testes não paramétricos. In R. Guimarães, & J. Sarsfield Cabral, *Estatística* (2ª Edição ed.). (pp. 261-298). Lisboa, Portugal: McGraw-Hill.

- Guyton, A. & Hall, J. E. (2005). Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and teeth. In A. Guyton, & J. E. Hall, *Textbook of Medical Physiology* (11 ed., pp. 899-915). Philadelphia, USA: WB Saunders Company.
- Hofer, A. M. & Brown, E. M. (2003). Extracellular calcium sensing and signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* , 4, pp. 530-538.
- Hollis, B. W. (1997). Quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D by radioimmunoassay using radioiodinated tracers. *Method in enzymology* , 282, pp. 174-186.
- Holowaychuk, M. K. & Martin, L. G. (2007). Review of hypocalcemia in septic patients. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* , 17, pp. 348-358.
- Holowaychuk, M. K., Hansen, B. D., DeFrancesco, T. C. & Marks, S. L. (2009). Ionized hypocalcemia in critically ill dogs . *J Vet Intern Med*: 23 , pp. 509-513.
- Kellett-Gregory, L. M., Boller, E. M., Brown, D. C. & Silverstein, D. C. (2010). Retrospective study: ionized calcium concentrations in cats with septic peritonitis: 55 cases (1990–2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* , 20, pp. 398-405.
- Kerstetter, J. E., O'Brien, K. O. & Insogna, K. L. (2003). Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *American Journal Clin Nutr* , 78 (suppl), pp. 584S–592S.
- Kimmel, S., Washabau, R. J. & Drobatz, K. J. (2001). Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 219, pp. 1105-1109.
- Kinder, B. K. (2001). Presidential address: a biography of calcium. *Surgery* , 130 No.6, pp. 899-906.
- Lanou, A. J., Berkow, S. E. & Barnard, N. D. (2005). Calcium, dairy products, and bone health in children and young Adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics* , 115, pp. 736-743.
- Lin, P.H., Ginty, F., Appel, L. J., Aickin, M., Bohannon, A., Garner, P., Barelay, D. & Svetkey, L. P. (2003). The DASH Diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *The journal of nutrition* , pp. 3130-3136.
- Lind, L., Carlstedt, F., Rastad, J., Stiernström, H., Stridsberg, M., Ljunggren, O., Wide, L., Larsson, A., Hellman, P. & Ljunghall, S. (2000). Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Critical Care Medicine* , 28, pp. 93-99.
- Lopez, I., Rodriguez, M., Felsenfeld, A. J., Estepa, J. C. & Aguilera-Tejero, E. (2003). Direct suppressive effect of acute metabolic and respiratory alkalosis on parathyroid hormone secretion in the dog. *Journal of Bone and Mineral Research* , 18, pp. 1478-1485.
- Luschini, M. A., Fletcher, D. J. & Schoeffler, G. L. (2010). Retrospective study: incidence of ionized hypocalcemia in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 58 cases (2006–2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* , 20, pp. 406-412.

- Marx, U. C., Austermann, S., Bayer, P., Adermann, K., Ejchart, A., Sticht, H. Walter, S., Schmid, F., Jaenicke, R., Forssmann, W. & Rosch, P. (1995). Structure of human parathyroid hormone 1-37 in solution. *The Journal of Biological Chemistry* , 270, pp. 15194-15202.
- McMullan, A. D., Burns, J. & Paterson, C. R. (1990). Venepuncture for calcium assays: should we still avoid the tourniquet? *Postgraduate medical journal* , 66, pp. 547-548.
- Meller, Y., Kestenbaum, R. S., Yagil, R. & Shany, S. (1984). The Influence of Age and Sex on Blood Levels of Calcium-regulating Hormones in Dogs. *Clinical Orthopaedics & Related Research* , pp. 296-299.
- Meuten, D. J. (1984). Hypercalcemia. *Veterinary clinics of north american of small animals* , 14, pp. 891-910.
- Nelson, R. (2001). Distúrbios da glândula paratireóide. In R. Nelson, & C. Couto, *Medicina interna de pequenos animais* (2ª ed., pp. 550-554). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan S.A.
- Niemann, J. T. & Cairns, C. B. (1999). Hyperkalemia and Ionized Hypocalcemia During Cardiac Arrest and Resuscitation: Possible Culprits for Postcountershock Arrhythmias? *Annals of Emergency Medicine* , 34, pp. 1-7.
- Randolph, A. G., Guyatt, G. H., Calvin, J. E., Doig, G. & Richardson, W. S. (1998). Understanding articles describing clinical prediction tools. *Critical Care Medicine* , 26, pp. 1603-1612.
- Rasmussen, H., Barrett, P., Smallwood, J., Bollag, W. & Isales, C. (1990). Calcium ion as intracellular messenger and cellular toxin. *Environment Health Perspect* , 84, pp. 17-25.
- Refsal, K. R., Provencher-Bolliger, A. L., Graham, P. A. & Nachreiner, R. F. (2001). Update on the diagnosis and treatment of disorders of calcium regulation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 5, pp. 1043-1062.
- Rinkardt, N. (2006). Hypocalcemia. In K. Mathews, *Veterinary Emergency and Critical Care Manual* (2ª Edição ed., pp. 377-380). Guelph, Ontario, Canada: Lifelearn, Incorporation.
- Romero, M. N. (2006). Suporte avançado de vida: distúrbios eletrolíticos com risco de vida. In I. L. Assad, *Medicina Perioperatória* (pp. 1239-1258). Rio de Janeiro, Brasil: SAERJ Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro Rio de Janeiro.
- Rosa, N. G., Silva, G., Teixeira, A., Rodrigues, F. & Araújo, J. A. (2005). Rabdomiólise. *Acta Médica Portuguesa* , 18, pp. 271-282.
- Rosol, T. J., Chew, D. J., Nagode, L. A. & Capen, C. C. (1995). Pathophysiology of calcium metabolism. *Veterinary Clinical Pathology* . *Veterinary Clinical Pathology* , 24, pp. 49–63.
- Rosol, T. & Capen, C. (1996). Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in animals. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice*, 26, pp. 1155-1184.

- Russell, N., Bond, K., Robertson, I., Parry, B., & Irwin, P. (2006). Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases. *Australian Veterinary Journal* , 84, pp. 285-290.
- Sayeed, M. M. (1996). Alterations in calcium signaling and cellular responses in septic injury. *New Horizons* , 4, pp. 72-86.
- Schaer, M. (2001). Disturbances in Calcium Metabolism. *ACVIM Proceedings* , pp. 21-25.
- Shenck, P. (2005). Fractionation of canine serum magnesium. *Veterinary Clinical Patholog* , 34, pp. 137-139.
- Shenck, P. (2007). Calcium homeostasis in thyroid disease in dogs and cats. *Vet clin small anim* , 37, pp. 693-708.
- Schenck, P. A. & Chew, D. J. (2005). Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 66 (8), pp. 1330-1336.
- Schenck, P. A. & Chew, D. J. (2008). Hypocalcemia: a quick reference. *Veterinary clinics small animals* , 38, pp. 455-458.
- Schenck, P. A., Chew, D. J. & Brooks, C. L. (1995). Effects of storage on serum ionized calcium and pH values in clinically normal. *American Journal of Veterinary Research* , 56, pp. 304-307.
- Schenck, P. A., Chew, D., Nagode, L. A. & Rosol, T. J. (2006). Disorders of calcium: Hypercalcemia and hypocalcemia. In S. P. DiBartola, *Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice* (pp. 122-194). St. Louis, Missouri, USA: Saunders elsevier.
- Slomp, J., Voort, P. H., Gerritsen, R. T., Berk, J. A. & Bakker, A. J. (2003). Albumin- adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hiper- and hypocalcemia in the critically ill. *Critical care medicine* , 31, pp. 1389-1393.
- Specker, B. & Binkley, T. (2003). Randomized Trial of Physical Activity and Calcium Supplementation on Bone Mineral Content in 3- to 5-Year-Old Children. *Journal of Bone and Mineral Research* , 18, pp. 885-892.
- Stargrove, M. B. & Stargrove, L. B. (2006). Calcium. In M. B. Stargrove & L. B. Stargrove, *Herb nutrient and drug interactions - Clinical implications and therapeutic strategies* (pp. 464-499). St. Louis, Missouri, USA: Mosby Elsevier.
- Stiell, I., McKnight, R., Greenberg, G., McDowell, I., Nair, R., Wells, G. & Johns, C. (1994). Implementation of the Ottawa ankle rules. *Journal of the American Medical Association* , 271, pp. 827-832.
- Sue, D. Y. & Bongard, F. S. (2008). Fluids, Electrolytes, & Acid-Base. In F. S. Bongard, D. Y. Sue & J. R. Vintch (Edits.), *Current Diagnosis & Treatment: Critical Care* (pp. 51-56). Los Angeles, USA: McGraw-Hill Companies, Inc.

- Szenci, O., Brydl, E. & Bajcsy, C. (1991). Effect of storage on measurement of ionized calcium and acid-base variables in equine, bovine, ovine, and canine venous blood. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 199, pp. 1167-1169.
- Szyfelbein, S. K., Drop, L. J. & Martyn, J. A. (1981). Persistent ionized hypocalcemia in patients during resuscitation and recovery phases of body burns. *Critical Care Medicine*. 1981 Jun;9(6): , 9, pp. 454-458.
- Tomsa, K., Steffen, F. & Glaus, T. (2001). Life threatening metabolic disorders after application of a sodium phosphate containing enema in the dog and cat. [Abstrat] *Schweiz Archive Tierheilkd* , 143, pp. 257-261.
- Teal, T. K., Reed, M., Stevens, P. E. & Lamb, E. J. (2003). Stability of parathyroid hormone ex vivo in haemodialysis patients. *The Association of Clinical Biochemists*, p. 191-193.
- Valsamis, H. A., Arora, S. K., Labban, B. & McFarlane, S. I. (2006). Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutrition & Metabolism* , p. 36.
- Vincent, J. L., Bredas, P., Jankowski, S. & Kahn, R. J. (1995). Correction of hypocalcaemia in the critically ill: what is the haemodynamic benefit? *Intensive Care Medicine* , 21, pp. 838-841.
- Vivien, B., Langeron, O., Morel, E., Devilliers, C., Carli, P. A., Coriat, P. & Riou, B. (2005). Early hypocalcemia in severe trauma Vol.33 No9. *Crit Care Med* , pp. 1946-1952.
- Woo, J. & Henry, J. B. (1996). Metabolic intermediates and inorganic ions. In J. B. Henry (Ed.), *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (pp. 174-180). Philadelphia: WB Saunder co.
- Zaloga, G. (1992). Hypocalcemia in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 20 , pp. 251-262.
- Zaloga, G. P. (2000). Ionized hypocalcemia during sepsis. *Critical care medicine* , 28, pp. 266-268.
- Zaloga, G. P. & Roberts, P. R. (2000). Calcium, magnesium, and phosphorus disorders. In *Textbook of critical care* (pp. 839-875). Philadelphia, USA: Saunders.
- Zivin, J., Gooley, T., Zagen, R. & Ryan, M. (2001). Hypocalcemia: A Pervasive Metabolic Abnormality in the Critically Ill. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 37, No 4 , pp. 689-698.

9. CAPÍTULO VIII – ANEXOS

9.1 Anexo I

Dados recolhidos, identificação, estímulo iatrotópico, pH e cálcio medidos, dias até alta nos registadas nos pacientes incluídos nos diferentes grupos.

Tabela 22. Dados dos animais incluídos no grupo de animais não traumatizados.

Nome	Estímulo iatrotópico	pH	iCa mmol/L
Rufi	Castração	7.39	1.29
Mel	Ovariohisterectomia	7.37	1.30
Maria	Ovariohisterectomia	7.35	1.31
Kira	Ovariohisterectomia	7.36	1.33
Lua	Ovariohisterectomia	7.31	1.36
Maggye	Ovariohisterectomia	7.32	1.39
Tyson	Castração	7.33	1.40
Musa	Ovariohisterectomia	7.29	1.42
Estrelinha	Ovariohisterectomia	7.04	1.42
Shakira	Ovariohisterectomia	7,36	1,42
Joly	Castração	7,32	1,48

Tabela 23. Dados dos animais incluídos no grupo de animais traumatizados sobreviventes.

Nome	Estímulo iatrotópico	ph	iCa mmol/L	Dias até alta
Nedgy	Atropelamento - fractura íleo e acetábulo, fractura fêmur, ferida membro posterior esquerdo	7,30	1,10	10
Tobias	Mordido - hérnia diafragmática, paragem respiratória	7,31	1,11	5
Hérmione	Queda - 2º andar, fractura rádio-ulnar, fractura dente, enfizema subcutâneo, hematoma	7,31	1,18	9
Pantufa	Atropelamento - fractura fêmur	7,34	1,18	5
S/nome	Mordido - trauma cervical, hemorragia episcleral	7,34	1,19	9
Nani	Atropelamento	7,26	1,19	4
Sassy	Atropelamento	7,39	1,20	8
Lina	Mordido	7,32	1,21	3
Démon	Mordido	7,36	1,22	8
Glock	Atropelamento - contusão e hemorragia pulmonar	7,41	1,22	3
Mike	Trauma por mordedura	7,36	1,23	2
S/nome	Atropelamento - Contusão pulmonar, claudicação membro posterior direito	7,37	1,24	4
Lassie	Atropelamento-luxação coxo-fémural	7,30	1,25	3
Bruto	Feridas por mordedura	7,33	1,25	10
Speedy	Lesão a saltar a vedação, laceração inguinal	7,35	1,27	3
S/nome	Atropelamento - hematuria	7,35	1,27	3
Carlota	Trauma p/mordedura pescoço	7,34	1,27	2
Ruca	Atropelamento luxação coxo-fémural direita, luxação pateal dta	7,36	1,28	2
York	Atropelamento, avulsão parcial do plexo braquial, síndrome de horner	7,32	1,28	6
Lina	Mordido face	7,34	1,22	3
Guga	Trauma por atropelamento - laceração/abrasão membro anterior esquerdo e cabeça	7,33	1,29	3
Mini mouse	Atropelamento - claudicação membro posterior direito	7,41	1,30	2
Maggie	Atropelamento - fractura mandíbula/enucleação	7,34	1,3	2
Guga	Trauma por atropelamento	7,36	1,3	2
Niky	Trauma por mordedura pavilhão auricular	7,37	1,31	2
Max	Mordido	7,39	1,31	2
S/nome	Atropelamento - fractura tibia/perónio membro posterior direito	7,39	1,32	4
Cuka	Laceração iguinal	7,39	1,32	3
Pandora	Atropelamento - trauma membro posterior esquerdo	7,40	1,32	2
Bowie	Laceração iguinal	7,35	1,32	2
Bóris	Mordido	7,35	1,32	3
Igor	Mordido	7,38	1,32	3
Duquesa	Mordido - ferida cervica	7,34	1,34	3
Daisy	Mordido	7,42	1,36	2
Nuba	Atropelamento - laceração inguinal	7,34	1,36	3
Nina	Atropleamento	7,33	1,37	1
Kaiser	Atropelamento - ferida membro posterior esquerdo	7,31	1,38	4
Dick	Atropelamento - luxação coxo fémural esquerda, trauma cauda	7,33	1,39	3
Tarix	Trauma por mordedura	7,34	1,39	2
Sasha	Atropelamento	7,37	1,39	2
Micky	Queda escadas - fractura costelas, contusão pulmonar	7,40	1,40	6
Rex	Mordido - laceração auricular esquerda	7,41	1,40	2
Dark	Trauma p/mordedura - fractura rádio-ulnar	7,34	1,40	3
Luna	Atropelamento	7,36	1,40	2
Nice	Membro preso entre duas traves - fractura rádio-ulnar	7,37	1,41	2
Badocha	Mordido - fractura 4 costelas	7,39	1,41	3
Scott	Mordido - trauma ocular	7,32	1,43	2

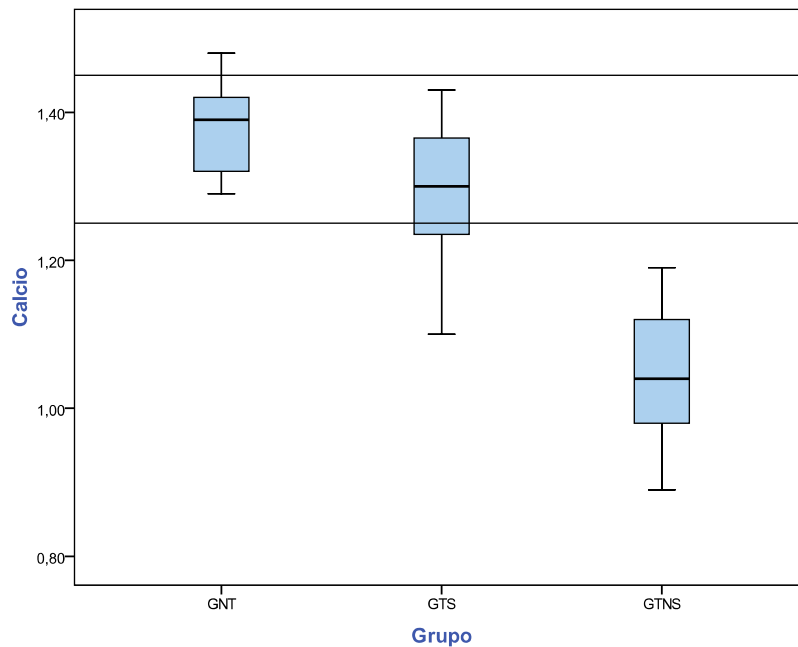
Tabela 24. Dados dos animais incluídos no grupo de animais traumatizados não sobreviventes

Nome	Estímulo iatrotópico	ph	iCa mmol/L
Ruca	Atropelamento – contusão pulmonar	7,29	0,89
S/ nome	Atropelamento	7,41	0,90
Roffy	Atropelamento	7,31	0,91
S/ nome*	Mordido - fractura de crânio, convulsões	7,34	0,98
Piruças[¤]	Mordido	7,42	1,01
Bell	Trauma por atropelamento	7,37	1,02
Snobs	Trauma por atropelamento	7,28	1,03
S/ nome	Queimadura extensa	7,32	1,05
Pitucha[¤]	Trauma por atropelamento	7,21	1,08
Noddy	Mordido	7,22	1,10
Kiss	Trauma por atropelamento	7,35	1,12
Rex	Mordido - trauma abdominal severo	7,36	1,13
Shakira	Queda 2º andar	7,18	1,13
Bolinhas	Atropelamento	7,35	1,19

* – Eutanásia | ¤ – Eutanasiá após paragem

9.2 Anexo II

Gráfico 6. Gráfico de extremos e quartis referente ao cálcio medido (mmol/L) nos diferentes grupos GNT, GTS e GTNS e sua relação com os valores normais de referência.



9.3 Anexo III

Gráfico 7. Gráfico de correlação entre o cálcio ionizado (mmol/L) e os dias até à alta nos pacientes traumatizados sobreviventes.

